

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia



**MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN MEDIANTE
CONDICIONAMIENTO TÉRMICO HETEROTÓPICO Y
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA ESPINAL REPETITIVA EN
VOLUNTARIOS SANOS Y EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR**

TESIS DOCTORAL

SERGIU ALBU

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia

D. JULIAN SCOTT TAYLOR, Jefe del Grupo de Función Sensitivomotora del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo

y

D. CARLOS AVENDAÑO TRUEBA, Catedrático del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid,

HACEN CONSTAR:

Que **D. SERGIU ALBU**, con NIE Y1212968P, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral

“Modulación de la nocicepción mediante condicionamiento térmico heterotópico y estimulación magnética espinal repetitiva en voluntarios sanos y pacientes con lesión medular”.

Revisado el referido trabajo quedamos conforme con su presentación a defensa pública.

Y para que así conste a todos los efectos, firmamos el presente certificado en

Madrid, a 8 de octubre de 2013.

D. JULIAN SCOTT TAYLOR

D. CARLOS AVENDAÑO TRUEBA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia

Trabajo de investigación que presenta

SERGIU ALBU

para optar al Grado de Doctor en Neurociencia

por la Universidad Autónoma de Madrid

dirigido por

Dr. JULIAN SCOTT TAYLOR

Jefe del Grupo de Función Sensitivomotora

del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo

siendo su tutor

Dr. CARLOS AVENDAÑO TRUEBA

Catedrático del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia

de la Universidad Autónoma de Madrid

Madrid, 2013

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

La Neurociencia como campo de investigación tiene un enorme potencial para aliviar el sufrimiento humano y fue por ello mi elección de la especialidad de Neurología y la decisión de realizar esta tesis doctoral. Sin embargo, este trabajo de investigación no habría sido posible sin el apoyo y el aliento de las personas a quienes les expreso mi profunda gratitud.

Mi agradecimiento especial al Dr. Julian Taylor quien dirigió esta trabajo. Su visión innovadora y confianza en mi determinaron la construcción y la ejecución de esta tesis.

Gracias al Dr. Carlos Avendaño quien como tutor me ofreció consejos constructivos y supervisión durante la realización de la tesis.

Gracias a mis colegas del grupo Función Sensitivomotora con quienes he compartido tantas experiencias.

Me gustaría darle sinceramente las gracias a la Dra. Hatice Kumru quien me ha enseñado las técnicas más innovadoras de diagnóstico y tratamiento del dolor, quien a lo largo del tiempo se convirtió en mi mentor.

Gracias a los maestros de mi país, Moldavia, por haberme introducido en el mundo de la investigación y de quienes destaco a Prof. Ion Moldovanu y al Dr. Igor Cemortan.

Estoy profundamente agradecido a mi familia y a mis amigos por el apoyo infinito y por creer en mí.

Además, quiero expresar mi gratitud a toda la gente del Hospital Nacional de Paraplégicos quienes facilitaron el trabajo en investigación.

Y por último, pero no menos importante, gracias a todos los pacientes porque a través de su confianza en los científicos y participación en los estudios se puede ir avanzando en el conocimiento de los mecanismos del dolor y en la búsqueda de nuevos tratamientos de éste.

Toledo, 4 de octubre de 2013

ABREVIATURAS

ASIA	Asociación Americana de Lesión Medular (del inglés, American Spinal Injury Association)
BPI	Breve inventario del dolor (del inglés, Brief Pain Inventory)
CCA	Corteza cingulada anterior
CDLPF	Corteza dorsolateral prefrontal
CHEP	Potenciales evocados por calor de contacto (del inglés, Contact heat Evoked Potentials)
DEv	Dolor evocado
DN	Dolor neuropático
EC	Estímulo condicionante
EEG	Electroencefalografía
EMr	Estimulación magnética repetitiva
ENE	Escala numérica de evaluación
ET	Estímulo test
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (del inglés, Hospital Anxiety and Depression Scale)
ISCIPC	Clasificación Internacional del Dolor en Lesión Medular (del inglés, International Spinal Cord Injury Pain Classification)
ISI	Intervalo entre estímulos (del inglés, Inter Stimulus Interval)
LC	Locus cerúleo (núcleo)
LEP	Potenciales evocados por láser (del inglés, Laser Evoked Potentials)
LM	Lesión medular
MDC	Modulación del dolor mediante condicionamiento
ME	Médula espinal
MED	Modulación endógena del dolor
NMDA	N-metil D-aspartato
NPSI	Inventario de síntomas de dolor neuropático (del inglés, Neuropathic Pain Symptom Inventory)

PB	Parabraquial (núcleo)
PCS	Escala de catastrofismo ante el dolor (del inglés, Pain Catastrophizing Scale)
PESS	Potenciales evocados somatosensoriales
QST	Exploración sensorial cuantitativa (del inglés, Quantitative Sensory Testing)
RBVM	Formación reticular bulbar ventromedial
SGP	Sustancia gris periacueductal
SN	Sistema nervioso
UDC	Umbral de dolor inducido por calor
UDF	Umbral de dolor inducido por frío
UDM	Umbral de dolor mecánico
UDP	Umbral de dolor inducido por presión
UPC	Umbral de percepción del calor
UPF	Umbral de percepción del frío
UPM	Umbral de percepción mecánica
UPV	Umbral de percepción vibratorio

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El dolor neuropático después de la lesión medular tiene un tratamiento limitado debido a la complejidad y el conocimiento incompleto de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

El objetivo de esta tesis doctoral fue estudiar los cambios en la sensibilidad termoalgésica y en el sistema de modulación endógena del dolor en dermatomas indemnes tras la lesión medular con técnicas de condicionamiento térmico heterotópico y estimulación magnética repetitiva.

METODOLOGÍA: Se realizaron tres estudios independientes con medidas comunes de los umbrales de sensibilidad termoalgésica y potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto en el dermatoma C6. **Estudio I:** Sujetos sanos (n=10), e individuos con lesión medular sin (n=10) y con dolor neuropático (n=10) fueron reclutados. Los cambios en la habituación, sumación temporal y la modulación de la intensidad de un estímulo de dolor por calor tónico (30s) mediante el condicionamiento heterotópico de la mano contralateral fueron registrados. **Estudio II:** Los cambios en las medidas comunes fueron evaluados en 30 sujetos sanos en los dermatomas C6, T10 y V3 antes y después de una sesión de estimulación magnética repetitiva activa (1 o 20Hz) o *sham* aplicada al nivel C6-C7. **Estudio III:** Estudio piloto sobre los efectos de la estimulación magnética repetitiva cervical (C6-C7) a 20Hz o *sham* en las medidas comunes durante la aplicación de 5 sesiones diarias en 5 días consecutivos y hasta 5 días después del tratamiento realizado en cinco sujetos con dolor neuropático y lesión medular.

RESULTADOS: Estudio I: Comparado con el grupo sano se mostró una falta de habituación al dolor inducido por calor tónico y una falta de inhibición del dolor mediante el condicionamiento heterotópico nocivo en sujetos con dolor neuropático. Además, se reveló una correlación positiva entre la amplitud de los potenciales Cz-Fz evocados y la facilitación del dolor tras el condicionamiento heterotópico.

Estudio II: Aunque los potenciales Cz-Fz evocados no sufrieron cambios tras la estimulación magnética repetitiva en sujetos sanos, el umbral de percepción del calor aumentó en el dermatoma C6 tanto con condicionamiento a 1Hz como a 20Hz, mientras que solo la estimulación a 1Hz determinó un aumento de este umbral en el dermatomas T10. **Estudio III:** La aplicación de cinco sesiones de estimulación magnética repetitiva a 20Hz en sujetos con dolor neuropático mostró un aumento inmediato del umbral de percepción del calor y un efecto progresivo de disminución de los umbrales de percepción y de dolor inducido por frío asociado a un incremento en la habituación de los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto.

CONCLUSIONES: La presencia del dolor neuropático después de la lesión medular está asociada a una pérdida de la habituación del dolor inducido por calor tónico y de la modulación inhibitoria endógena del dolor en dermatomas por encima de la lesión. La estimulación magnética repetitiva cervical modula la función sensitiva en dermatomas al nivel y por debajo del sitio de condicionamiento por lo que esta técnica podría representar una terapia adyuvante para los sujetos con dolor neuropático después de la lesión medular.

SUMMARY

INTRODUCTION: The treatment of neuropathic pain following spinal cord injury is limited due to the incomplete understanding of its underlying pathophysiological mechanisms.

The aim of this doctoral thesis was to study the changes in thermoalgesic perception and the endogenous pain modulation system in dermatomes of the uninjured spinal cord using heterotopic thermal conditioning and repetitive magnetic stimulation.

METHODS: Three independent studies with common measures of thermal perception and pain thresholds as well as Cz-Fz contact heat evoked potentials within the C6 dermatome were performed. **Study I:** Healthy subjects (n=10) and individuals with spinal cord injury without (n=10) and with neuropathic pain (n=10) were recruited. Changes in habituation, temporal summation and modulation of tonic (30s) heat pain intensity with heterotopic conditioning stimulation of the contralateral hand were assessed. **Study II:** Changes in common measures were evaluated within the C6, T10 and V3 dermatomes in 30 healthy subjects, before and after one session of either active (1 or 20Hz) or *sham* repetitive magnetic stimulation applied to the cervical (C6-C7) spinal cord. **Study III:** Pilot study on the effects of five consecutive daily sessions of repetitive cervical (C6-C7) magnetic stimulation (*sham* or 20Hz) on common measures during and up to 5 days after treatment in five patients with neuropathic pain secondary to spinal cord injury.

RESULTS: Study I: Patients with neuropathic pain following spinal cord injury demonstrated a lack of habituation to tonic heat pain and a loss of tonic heat pain inhibitory modulation with heterotopic noxious conditioning stimulation when compared with the healthy group. Furthermore, a positive correlation between the evoked Cz-Fz potential amplitude and facilitation of pain after heterotopic conditioning was revealed. **Study II:** Although the evoked Cz-Fz potentials remained unchanged

after repetitive magnetic stimulation, the warm perception threshold increased within the local C6 dermatome following either 1Hz or 20Hz repetitive cervical magnetic stimulation, while only the 1Hz magnetic stimulation determined an increase of this threshold within the T10 dermatome. **Study III:** Application of five consecutive daily sessions of 20Hz repetitive cervical magnetic stimulation in subjects with neuropathic pain induced an immediate increase in warm perception threshold and a progressive lowering of both cold perception and pain thresholds associated with an increase in habituation of Cz-Fz contact heat evoked potential.

CONCLUSIONS: The presence of neuropathic pain after spinal cord injury is associated with a loss of habituation to tonic heat pain and inhibitory conditioned pain modulation within dermatomes above the injury level. The modulation of sensory function in dermatomes at and below the level of repetitive cervical magnetic stimulation indicates that this technique could contribute as an adjuvant therapy for individuals with neuropathic pain secondary to spinal cord injury.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 La médula espinal y los sistemas sensoriales del ser humano	3
1.1.1 Anatomía y fisiología de la médula espinal	3
1.1.2 Los sistemas sensoriales del ser humano	9
1.1.3 El sistema nociceptivo humano	13
1.1.4 El sistema de modulación endógena del dolor	17
1.1.5 Métodos de exploración de los sistemas sensoriales y nociceptivo	22
1.1.6 Métodos de exploración del sistema de modulación endógena del dolor	27
1.2 Lesión medular	30
1.2.1 Epidemiología de la lesión medular	30
1.2.2 Fisiopatología de la lesión medular	31
1.2.3 Aspectos clínicos de la lesión medular	32
1.2.4 Afectación sensitiva tras la lesión medular	34
1.3 Los síntomas de dolor en pacientes con lesión medular	35
1.3.1 Clasificación del dolor en lesionados medulares	35
1.3.2 Dolor neuropático. Criterios de diagnóstico	36
1.3.3 Dolor neuropático. Mecanismos fisiopatológicos	37
1.3.4 Dolor neuropático. Marcadores de diagnósticos	38
1.3.5 Dolor neuropático. Tratamiento	40
1.4 Neuroplasticidad y neuromodulación	42
1.4.1 Neuroplasticidad tras la lesión medular	42
1.4.2 La modulación de la sensibilidad y de la nocicepción mediante técnicas de estimulación no invasiva	43
2 JUSTIFICACIÓN	45

3 HIPÓTESIS	49
4 OBJETIVOS	53
5 MATERIALES Y MÉTODOS	57
5.1 Sujetos de estudios	60
5.2 Diseño de los estudios	62
5.3 Equipos empleados y procedimientos	64
5.4 Recogida de datos	69
5.5 Análisis de datos	73
6 RESULTADOS	75
6.1 Resultados del estudios I	77
6.2 Resultados del estudios II	88
6.3 Resultados del estudios III	94
7 DISCUSIÓN	99
7.1 Discusión del estudio I	101
7.1.1 Habitación y sumación temporal del dolor inducido por calor tónico en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	101
7.1.2 Modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático: de la inhibición a la facilitación	102
7.1.3 Correlaciones entre las variables basales de la función sensitiva y la disfunción de la modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	103
7.1.4 Factores de influencia y mecanismos de disfunción de la modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	104

7.2 Discusión del estudio II	106
7.2.1 Modulación local de la función termosensitiva cervical tras la EMr	106
7.2.2 Modulación remota de la función termosensitiva dorsal tras la EMr	108
7.3 Discusión del estudio III	110
7.3.1 Efectos locales y remotos de una sesión de EMr cervical en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	110
7.3.2 Los efectos de una sesión de EMr cervical activa (a 20Hz) versus <i>sham</i> en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	111
7.3.3 Los efectos de una sesión versus sesiones múltiples de EMr cervical en sujetos con lesión medular y dolor neuropático	112
7.4 Discusión general	114
8 CONCLUSIONES	117
9 BIBLIOGRAFÍA	121
10 ANEXOS	165
11 PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS	179

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La médula espinal y los sistemas sensoriales del ser humano.

1.1.1 Anatomía y fisiología de la médula espinal

La médula espinal (ME) junto con el tronco del encéfalo representan las estructuras más primitivas del sistema nervioso (SN) central que aseguran la conexión informacional entre el cerebro con la mayor parte del cuerpo (Mendoza y Foundas, 2008). El conocimiento de la estructura anatómica y de la organización funcional de la ME es crucial para el entendimiento de la fisiología del SN central y de los procesos patológicos que lo pueden afectar.

En los adultos la ME mide unos 42-45 cm y se extiende desde la unión bulbomedular y finaliza a nivel de la vértebra L1- L2, ocupando 2/3 partes superior del canal vertebral. Tiene una forma cilíndrica con dos intumescencias al nivel C4-T1 y L4-S3 que corresponden al sitio de origen de las raíces de los nervios del plexo braquial y lumbosacro. El extremo inferior del cono medular se sitúa entre las raíces de los nervios espinales en la cola de caballo (Moore, 2007).

La ME se divide en aproximadamente 30 segmentos: 8 cervicales (C), 12 torácicos (T), 5 lumbares (L), 5 sacros (S), y un número variable de segmentos coccígeos (Co) (Zarranz, 2010). Debido a las diferentes tasas de crecimiento de la ME y de la columna vertebral, los nervios espinales más caudales deben extenderse una considerable distancia a través del espacio subaracnoideo antes de emerger por su respectivo foramen de conjunción intervertebral (Waxman, 2002). De cada segmento medular surgen a cada lado un par de raíces nerviosas, dorsal (formadas por los axones sensitivos de los ganglios espinales) y ventral (eferencias compuestas por los axones de las neuronas motoras alfa y gama y fibras preganglionares autonómicas) que se dirigen hacia el foramen intervertebral para formar el nervio espinal en cada segmento (Rey-Perez, 2008).

La ME, al igual que el encéfalo, está rodeada por la dura mater, pía mater y aracnoides que forman en relación con el canal vertebral y entre ellas los espacios: epidural (que contiene tejido adiposo y plexos venosos), subdural (espacio anatómico real inexistente), y subaracnoideo (que contiene líquido cefalorraquídeo) (Gruener, 2008).

La irrigación arterial de la ME está asegurada por dos sistemas: el extraespinal y el intraespinal (Geldmacher, 2008). El sistema extraespinal (macrocirculación) asegura la

vascularización de las regiones: cervicotorácica, mediotorácica y región toracolumbosacra. La vascularización de la región cervical está asegurada por una arteria espinal anterior que se forma tras la anastomosis de las dos arterias vertebrales y dos arterias espinales posteriores que se originan de las arterias vertebrales o de las arterias cerebelosas inferiores posteriores y discurren caudalmente sobre la cara posterolateral de la médula espinal. Recibe a lo largo de su trayecto arterias radiculomedulares y arterias radicales derivadas de vasos segmentarios (Greathouse, 2001). La vascularización de la región torácica inferior y lumbar de la ME está asegurada por la arteria Adamkiewicz (a. radicular magna o a. del engrosamiento lumbar). El origen de la arteria se da frecuentemente entre los espacios T8 y T12 o en algunos casos por la L1 (Wikinski y Salgueiro, 2003). La irrigación del cono medular y de las raíces de la cola de caballo proviene de la a. espinal anterior, de las dos aa. espinales posteriores, la a. Adamkiewicz y ramas sacras de las aa. iliacas (Rowland, 2009). El sistema intraespinal (microcirculación) está compuesto por las aa. sulcocomisurales (o centromedulares, ramas de las aa. espinales) y ramas penetrantes de las arterias espinales posteriores (Geldmacher, 2008).

El drenaje venoso de la ME se realiza mediante circuitos intradurales y plexos vertebrales epidurales. El drenaje intradural por lo general respeta la anatomía de la vascularización arterial espinal, con venas medulares y radicales (anteriores y posteriores) (Rodríguez, 2009). El plexo venoso vertebral interno está contenido en el espacio epidural y nace de las redes capilares intramedulares. Éstas se anastomosan entre sí formando una amplia red perimedular que se drena en las venas más superficiales que constituyen el plexo venoso vertebral externo (Conn, 2008). La circulación continúa por las venas intervertebrales y terminan drenando a la vena cava superior, el sistema ácigos y la vena cava inferior (Rodríguez, 2009).

La estructura interna de la ME está básicamente representada por neuronas y axones organizados en columnas (Mendoza y Foundas, 2008). En un corte transversal se observa que la ME consta de una región central con forma de “H” llamada “sustancia gris”, y una región periférica de aspecto blanquecino denominada “sustancia blanca”. Las prolongaciones posteriores se denominan “astas posteriores” (funcionalmente sensitivas) y las prolongaciones anteriores se denominan “astas anteriores”

(funcionalmente somatomotoras) unidas entre sí por una banda transversal de sustancia gris- la “comisura gris”. En los segmentos torácicos y lumbares superiores existe un pequeño “asta lateral” que contiene neuronas preganglionarias simpáticas. En medio de la comisura gris se encuentra el canal central de la ME que contiene LCR (Kiran, 2012), pero puede estar parcialmente obliterado. En los vértices de las astas posteriores hay una área de sustancia gris de apariencia gelatinosa denominada sustancia gelatinosa (Gruener, 2008). En la parte lateral de la base del asta posterior de los segmentos cervicales superiores las células y las fibras nerviosas se encuentran mezcladas constituyendo la formación reticular que se continúa superiormente con la formación reticular del tronco encefálico (Halim, 2009).

La sustancia gris de la ME está formada por un conjunto de somas neuronales, sus dendritas y células de la neuroglia (Kiran, 2012). El asta ventral (o anterior) está constituido mayormente por neuronas multipolares alfa y gamma que tienen grandes prolongaciones y abundantes cuerpos de Nissl y aseguran la innervación de las fibras musculares extrafusales e intrafusales de los husos musculares (Schwartz, 2006).

El asta dorsal (o posterior) recibe y procesa información aferente que llega a la ME e incluye la sustancia gelatinosa (asegura mecanismos de modulación sensorial a nivel espinal) y el núcleo propioespinal (da origen a muchas conexiones propioespinales y ascendentes). En los segmentos torácicos y lumbares superiores la región intermedia entre las astas ventrales y dorsales está constituida por la columna celular intermediolateral (asta lateral) que contiene neuronas visceromotoras simpáticas y el núcleo torácico (la columna de Clarke) que representa un centro de relevo sináptico para la información ascendente al cerebelo (Halim, 2009).

La sustancia blanca de la ME está compuesta por una gran cantidad de fibras nerviosas ascendentes y descendentes agrupadas en tractos y dispuestas de manera somatotópica (Byrne, 2000).

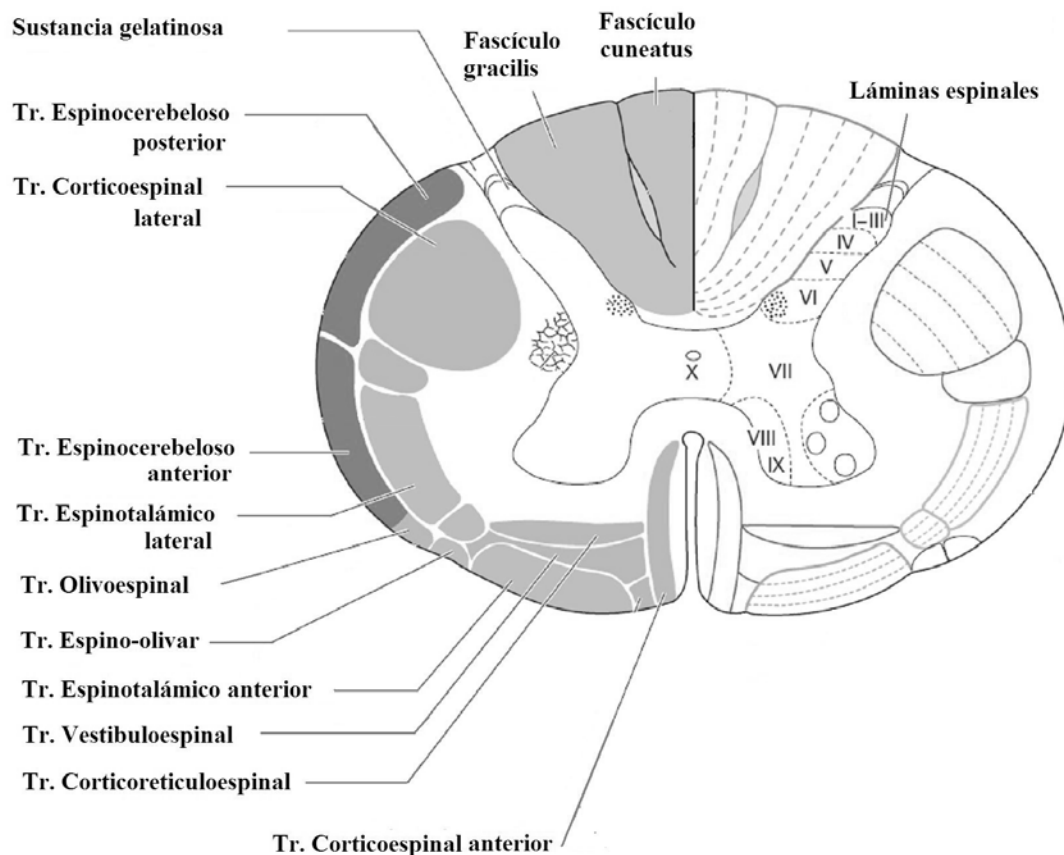


Figura 1. Topografía de los tractos ascendentes y descendentes de la médula espinal [adaptada de (Bähr, 2005)].

El sistema anterolateral incluye varios sistemas ascendentes que proyectan a diversos lugares del tronco del encéfalo y el diencefalo. El sistema anterolateral está formado por los tractos espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico. Los axones de las neuronas ganglionares (neuronas de primer orden) penetran en la zona posterior de la médula y terminan sinaptando con neuronas de las láminas superficiales del asta dorsal. Los axones de las neuronas de segundo orden del sistema anterolateral localizadas en las láminas I, IV, V-VII se decusan a través de la comisura anterior y ascienden por la columna anterolateral del lado contralateral de la médula hacia el tálamo. El tracto espinotalámico asegura la transmisión de las sensaciones de dolor y temperatura (a través de su componente lateral) y de la información sensorial de presión y las sensaciones táctiles no referidas a la discriminación espacial (a través de su componente

anterior) hacia el núcleo lateral ventral posterior del tálamo (Kandel y Schwartz, 2000). Las fibras del tracto espinorreticular sinaptan con neuronas de la formación reticular bulbar y del puente desde donde los axones de las neuronas del tercer orden ascienden hacia el núcleo intralaminar y posterior del tálamo y otras estructuras del diencefalo y el hipotálamo para asegurar el procesamiento de la información nociceptiva y la generación de respuestas emocionales asociadas a éstas (Willis, 1997).

Los tractos espinocerebeloso anterior y posterior transmiten información táctil superficial y propioceptiva hacia la corteza cerebelosa referente a los movimientos articulares y musculares para asegurar la coordinación de los movimientos y el mantenimiento de posturas corporales. Los axones de las neuronas de primer orden sinaptan con las neuronas de segundo orden (en la base del asta dorsal y en el núcleo torácico de Clarke). Los axones de las neuronas de segundo orden se decusan y ascienden por el cordón lateral contralateral o siguen por la región posterolateral del cordón lateral ipsilateral y los pedúnculos cerebelosos para alcanzar la corteza cerebelosa (Martini, 2007).

El tracto espino-olivar transmite impulsos cutáneos y propioceptivos hacia el cerebelo. Las fibras de la neurona de primer orden penetran por las raíces posteriores y sinaptan con neuronas de segundo orden a nivel medular. Las fibras de segundo orden decusan en la línea media y asciende hacia el núcleo olivar inferior del bulbo raquídeo para sinaptar con neuronas de tercer orden que luego penetran al cerebelo por el pedúnculo cerebeloso inferior (Snell, 2010).

El tracto del cordón posterior transmite información sobre la percepción táctil más discriminativa, vibratoria y percepción cinética. Las fibras del cordón posterior son la continuación directa de las fibras de la raíz posterior homolateral. La mayoría de los axones ascienden sin decusarse hasta el bulbo raquídeo a través del fascículo gracilis en los segmentos inferiores al nivel T7 o a través del fascículo cuneatus en los segmentos superiores al nivel T6 para sinaptar con las neuronas de segundo orden en los núcleos gracilis (de Goll) y cuneatus (de Burdach). Los axones de las neuronas de segundo orden se decusan anteromedialmente y ascienden a través del sistema lemniscal medial para conectar con las neuronas de tercer orden en el tálamo, cuyos axones, luego,

recorren el brazo posterior de la cápsula interna y la corona radiada y terminan en el giro postcentral de la área somestésica (Willis, 2004).

Las vías de transmisión de la información interoceptiva transportan información nociceptiva y no nociceptiva visceral y señales de actividad vasomotora. Las fibras aferentes primarias A delta y C penetran por la raíz posterior y sinaptan con las neuronas de segundo orden de la lámina I espinal y neuronas trigéminales. Las neuronas de segunda orden sinaptan con otras neuronas espinales de la columna celular intermediolateral constituyendo circuitos espino-espinales que controlan los reflejos somatoviscerales. Parcialmente los axones de las neuronas de la lámina I asciende hacia el tronco encefálico formando circuitos espino-bulbo-espinales y también hacia el hipotálamo, el núcleo parabraquial, la parte dorsal posterior y la parte anterior de la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza interoceptiva generando diferentes tipos de sensaciones: dolor, temperatura, picor, tacto, sensaciones musculares y viscerales, respuestas vasomotoras, hambre, sed, y "falta de aire" que parecen proporcionar la base para la imagen subjetiva de si mismo (Craig, 2003b).

Los tractos corticoespinales (piramidales) están constituidos por neuronas motoras centrales que controlan los movimientos voluntarios. Sus fibras se originan en las células piramidales de la capa V de las cortezas pre- y postcentral, incluyendo las áreas motoras y premotoras, y diversas áreas somestésicas. Al nivel subcortical se juntan formando la corona radiada para luego penetrar en el brazo posterior de la cápsula interna y continuar su camino por los pedúnculos cerebrales (Han et al., 2004). Al nivel del bulbo raquídeo estas fibras constituyen las pirámides. La mayoría de las fibras (90%) se decusan en la unión bulbomedular pasando al lado opuesto y continúan su trayecto por el cordón lateral como tracto corticoespinal lateral, mientras que la parte que no se decusa desciende por el cordón anterior del mismo lado constituyendo el tracto corticoespinal anterior (directo). En su descenso por la médula las fibras inervan directamente a las motoneuronas del asta anterior o bien indirectamente a través de interneuronas que se comunican con las motoneuronas gamma (Jang, 2011).

El tracto vestibuloespinal lateral es una vía a través de la cual el cerebelo y el sistema vestibular facilita la actividad de los músculos extensores e inhibe la de los flexores durante la manutención del tono muscular y las posturas antigravitatorias. Se constituye por fibras procedentes de los núcleos vestibulares lateral e inferior que se proyectan hacia las interneuronas o las motoneuronas espinales cervicales y lumbares. *El tracto vestibuloespinal medial* nace de otros núcleos vestibulares y el cerebelo, e inerva motoneuronas de músculos cervicales (Boyle, 2003).

El tracto corticoreticuloespinal medial y lateral aseguran el control del tono muscular mediante la inhibición de las neuronas motoras periféricas. Representan axones de las neuronas motoras centrales de la corteza premotora que sinaptan en los núcleos reticulares del puente y en los núcleos reticulares del bulbo raquídeo. Tras hacer sinapsis en el tronco del encéfalo las fibras descienden hacia las neuronas motoras periféricas de la ME (Naidich, 2007).

El tracto olivoespinal está constituido por fibras que se originan en el núcleo olivar inferior y descienden por el cordón lateral de la médula espinal hacia las motoneuronas inferiores. Sólo está presente en los segmentos cervicales superiores, sin embargo, ciertos autores refutan su existencia (Snell, 2010).

1.1.2 Los sistemas sensoriales del ser humano

Los sistemas sensoriales representan un componente importante del sistema nervioso que asegura la recepción, transmisión y el procesamiento de la información sensitiva proveniente del medio interno o externo con el fin de asegurar una respuesta adecuada frente al estímulo (Bähr, 2005). Los sistemas sensoriales incluyen componentes periféricos (órganos receptores, nervios periféricos, ganglios y radículas espinales) y centrales (zona de entrada de las raíces dorsales en la ME, asta medular posterior, vías ascendentes de la ME y estructuras supraespinales de procesamiento de la información sensorial) (Bähr, 2005). El procesamiento sensitivo es complejo e incluye mecanismos de transducción, generación de potencial de acción, difusión eléctrica y generación del impulso eléctrico, codificación, análisis e integración.

La transducción, descrita en los receptores sensoriales, es el proceso de transformación de la energía del estímulo sensorial en potenciales de acción, unidad fundamental de información del SN. En la mayoría de los casos ocurre en un sitio específico de la membrana del receptor donde se encuentran los canales iónicos sensibles a los cambios mecánicos y térmicos y que bajo la energía fisicoquímica inducida por el estímulo o bien por mensajeros intracelulares (AMPc o GMPc) producen un cambio en la permeabilidad de la membrana del receptor con despolarización o hiperpolarización de la misma y genera el potencial de acción (McCoy et al., 2011). En el primer nodo de Ranvier, el potencial que llega se denomina potencial generador y si tiene amplitud suficiente esta corriente inicia potenciales de acción en la fibra. Sólo los potenciales de acción se transmiten a lo largo de la fibra nerviosa hacia el SN central. La codificación sensorial se inicia cuando el estímulo ya es transducido por receptores sensoriales y continua a medida que la información se transmite a niveles progresivamente más elevados del SN central para establecer la naturaleza física del estímulo (modalidad), su localización, intensidad y duración (Pocock y Richards, 2005).

El procesamiento de las aferencias sensitivas puede resultar en información sensorial sin llegar a hacerse consciente, o puede generar una sensación (se refiere a experiencias inmediatas básicas, generadas por estímulos aislados simples) (Matlin y Foley, 1996) o percepción (se refiere al resultado de un proceso complejo de organización, interpretación, análisis e integración de los estímulos percibidos) (Feldman, 1999). Sin embargo el procesamiento de la información sensorial consciente es más complejo, con una organización jerárquica (procesamiento secuencial de la información sensorial a diferentes niveles del SN según la especificidad y complejidad de su función), paralelo (el análisis simultáneo de una señal llevado a cabo de distintas maneras por parte de las vías paralelas múltiples de una red neuronal) (Benarroch, 2008) y segregada funcionalmente (regiones cerebrales de la misma jerarquía se especializan en distintos tipos de análisis) (Moore, 2007). No obstante, existe una compleja especialización de los receptores, los tractos y las estructuras corticales según la información sensitiva procesada.

Tabla 1. Características de las modalidades sensoriales y de los tipos de receptores y fibras que aseguran la percepción.

Modalidad	Tipo de receptor	Tipo de fibra nerviosa
Tacto	Mecanorreceptores de adaptabilidad rápida (receptores foliculares capilares, terminaciones nerviosas desnudas, corpúsculos de Pacini)	A β 6-12 μ m de diámetro 33-75m/s de velocidad
Tacto y presión	Mecanorreceptores de adaptabilidad lenta (corpúsculos de Merkel y Ruffini)	
Vibración	Corpúsculos de Meissner Corpúsculos de Pacini	
Temperatura	Receptores de frío (Krause)	A δ 1-5 μ m de diámetro 3-30 m/s de velocidad
Dolor	Terminaciones nerviosas simples (dolor rápido)	
Presión lesional	Terminaciones nerviosas simples	
Temperatura	Receptores de calor	C 0.2-1.5 μ m de diámetro 0.5-2.0 m/s de velocidad
Dolor	Terminaciones nerviosas simples (dolor lento)	
Estiramiento	Órgano tendinoso Golgi y huso muscular	A α 13-20 μ m de diámetro 80-120 m/s de velocidad

Los receptores se clasifican según la modalidad del estímulo en: termorreceptores, mecanorreceptores, quimiorreceptores etc. o según el origen y naturaleza de los estímulos: exteroceptores (mecanorreceptores de la piel, termorreceptores, nociceptores, fotorreceptores, quimiorreceptores), propioceptores (mecanorreceptores de los músculos, tendones, articulaciones y del sistema vestibular) y interoceptores (barorreceptores y quimiorreceptores) (Marieb, 2007). La mayoría de los receptores cutáneos son exteroceptores, localizados en las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes entre las células epidermales o a veces pueden encontrarse en células especializadas de origen neural por lo que se dividen en: terminaciones nerviosas libres y terminaciones encapsuladas (Bähr, 2005).

La percepción mecánica se realiza a través de los discos Merkel, los corpúsculos de Meissner, Vater-Pacini y Golgi-Mazzoni especializados en la transducción de diferentes tipos de señales:

- los discos Merkel son receptores mecánicos con adaptabilidad baja localizados en la piel glabra y en los folículos pilosos que transmiten información táctil protopática o grosera (Snell, 2010).
- los corpúsculos de Meissner representan axones encapsulados o parcialmente encapsulados en una estructura formada por células Schwann y células endoneurales-perineurales (Malinovsky, 1996) que tienen un umbral de excitabilidad bajo y nivel de adaptabilidad alto (Johnson et al., 2000). Se localizan en las terminaciones de las fibras mecanorreceptivas de diámetro grande sensibles a estímulos de vibración, fibras varicosas finas sensibles a CGRP y sustancia P, y también en las fibras que expresan receptores vaniloides (Vega et al., 2009);
- los corpúsculos de Vater-Pacini son mecanorreceptores encapsulados de adaptabilidad alta localizados en la profundidad de la piel y se excitan mediante estímulos de vibración y presión (Del Valle, 2012).

La percepción del frío se realiza a través de varios tipos de receptores y fibras. Los corpúsculos de Krause son receptores de frío que están localizados en el nivel profundo de la hipodermis en la piel o en el tejido submucoso y que normalmente detectan temperatura inferiores a la temperatura corporal y se inactivan a temperaturas por debajo de 10°C (Gal-Iglesias, 2007). Además, aproximadamente la mitad de los

receptores de Merkel y Ruffini de las fibras mielínicas mecanosensibles de adaptabilidad lenta responden a temperaturas inferiores a 14,5°C (Cahusac, 2007).

Las fibras que transmiten la sensación de frío, fibras A-delta y fibras C (Campero, 2009, 1996) manifiestan máxima actividad a unas temperaturas entre 20 y 30°C (Simone y Kajander, 1997) mientras que las fibras C mecanosensibles de umbral bajo pueden ser excitadas por enfriamiento rápido (más de 2°C/s) pero no por estímulos térmicos estáticos (Schepers, 2010).

La percepción del calor se procesa por los corpúsculos de Ruffini que representan receptores sensoriales encapsulados situados en la profundidad de la piel (dermis y hipodermis) y normalmente detectan temperaturas entre 37 y 45°C (Goldstein, 2005). Las fibras C termosensibles se activan a temperaturas superiores a 33°C y manifiestan actividad máxima a unas temperaturas entre 40 y 43°C (Kida et al., 2012). Los corpúsculos de Ruffini discriminan las temperaturas, aseguran la habituación y la sensibilización al calor a través de los canales iónicos receptores de potencial transitorio (TRP) (Schepers, 2010; Voets, 2004).

1.1.3 El sistema nociceptivo humano

La nocicepción representa el procesamiento en el SN periférico y central de la información que se genera por la activación de los nociceptores mientras que *el dolor* es un fenómeno más complejo que se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño” (IASP, 2010).

La activación de los nociceptores y la transducción y transmisión de señales de excitación inducidos por estímulos lesivos son mecanismos periféricos de la nocicepción. La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos, debido a que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas (Cervero, 1999).

Se han descrito dos clases de receptores para el dolor: nociceptores A-delta y nociceptores C conforme a las fibras nerviosas implicadas en la transmisión de la información sensorial (Tzabazis et al., 2011) con las siguientes características:

- los nociceptores A-delta representan mecanorreceptores de umbral alto que transmiten la información a través de fibras finamente mielinizadas. Los nociceptores A-delta responden a los estímulos mecánicos lesivos para los tejidos o temperaturas extremas generando el dolor primario de carácter agudo, punzante o lancinante y localizado (Simone y Kajander, 1997). Las fibras A-delta tipo I se localizan en la piel glabra y pilosa, responden a temperaturas de 52-56°C, son capsaicin-insensibles (Giordano, 2005) y están implicadas en los fenómenos de sensibilización y hiperalgesia térmica (Treede, 1995) mientras que las fibras A-delta tipo II se localizan en la piel pilosa y responden a estímulos térmicos inferiores a 0°C (Simone y Kajander, 1997) o superiores a 40-45°C y a la capsaicina (mediante los receptores TRPV1) (Treede et al., 1998).
- los nociceptores C están representados por terminaciones nerviosas libres de fibras aferentes amielínicas y superficie de percepción extensa (Giordano, 2005) implicadas en la generación del dolor secundario cuando el estímulo que excede en intensidad o duración altera los mecanismos de adaptabilidad sensitiva (Dray, 1994; Perena, 2000). Se han descrito receptores C tipo 1A (polimodales), 1B (insensibles a estímulos mecánicos) y tipo 2 (sensibles al frío y calor) (Campero, 1996).

La nocicepción mecánica se asegura mediante la excitación directa de las fibras A delta tipo II y C mecanosensitivas por las sustancias biológicas activas que resultan del estrés mecánico (deformación directa de tejidos o mediante presión/distensión secundaria a cambio de osmolaridad) (Julius y Basbaum, 2001). No obstante, la sensibilidad de estas fibras a varios tipos de estímulos está controlado por diferentes canales de transducción: canales iónicos de Na de la familia degenerin (DEG/EnaC) (Simon et al., 2010), canales iónicos sensibles a ácidos (ASIC) (Wang et al., 2010), receptores TRPV4 (Suzuki et al., 2003) o receptores ATP acoplados con proteínas G (Jacobson, 2012).

La nocicepción térmica se asegura a través de las terminaciones nerviosas libres sensibles a temperaturas altas o bajas extremas y también a estímulos mecánicos

intensos o a cualquier otro tipo de estímulo que señala un posible daño tisular por lo que se les ha denominado “nociceptores polimodales” (Cervero, 1999).

Las fibras aferentes primarias nociceptivas entran a la ME a través de las raíces posteriores separándose entre sí las fibras amielínicas y las fibras mielínicas. Dentro de la médula las fibras A delta y C nociceptivas primarias sinaptan con tres tipos de neuronas: las neuronas propioespinales que proyectan a otro nivel medular; las interneuronas medulares que modulan la actividad sináptica dentro de la ME y las neuronas de proyección que envían aferencias a niveles supramedulares directamente o a través de otras interneuronas (Ossipov, 2012).

La mayoría de las interneuronas de las láminas I y II superficiales del asta posterior (que constituyen la sustancia gelatinosa) son “neuronas nociceptivas específicas” mientras que las neuronas de la lámina V son “neuronas nociceptivas inespecíficas” (también denominadas “neuronas de convergencia” o “neuronas de rango dinámico amplio”) que cambian su frecuencia de descargas en relación directa con la intensidad del estímulo (Basbaum, 2009). Las conexiones entre las neuronas nociceptivas específicas con las neuronas propioespinales y las neuronas bulbares y del tronco encefálico mediante los tractos espinomesencefálico y espinoreticular aseguran una respuesta del sistema autónomo y del sistema descendente de modulación del dolor ante estímulos nociceptivos (Tracey y Mantyh, 2007; Villanueva, 1995). Los axones de las neuronas nociceptivas específicas de las láminas I y II se segregan de los axones de las neuronas nociceptivas inespecíficas procedentes de las láminas IIa y V para formar tractos más largos de proyección hacia la corteza cerebral, el tracto neoespinalámico y paleoespinalámico para asegurar el procesamiento discriminatorio y afectivo del dolor y la generación de respuestas cognitivo-afectivas y de modulación del dolor (Giordano, 2005). Las neuronas del tracto neoespinalámico proyectan sus axones hacia el núcleo parabraquial y desde el último hacia el hipotálamo y la amígdala pero también hacia el núcleo ventral posterolateral del tálamo que conecta con la corteza somatosensorial (Ab Aziz y Ahmad, 2006; Blomqvist, 1992). Las neuronas del tracto paleoespinalámico proyectan sus axones hacia el núcleo parabraquial, la formación reticular bulbar ventromedial (RBVM) y los núcleos intralaminares y mediodorsales del tálamo que aseguran conexiones con la corteza somatosensorial, la amígdala y la corteza cingulada anterior (CCA) y posterior (Giordano, 2005; Monconduit et al., 1999).

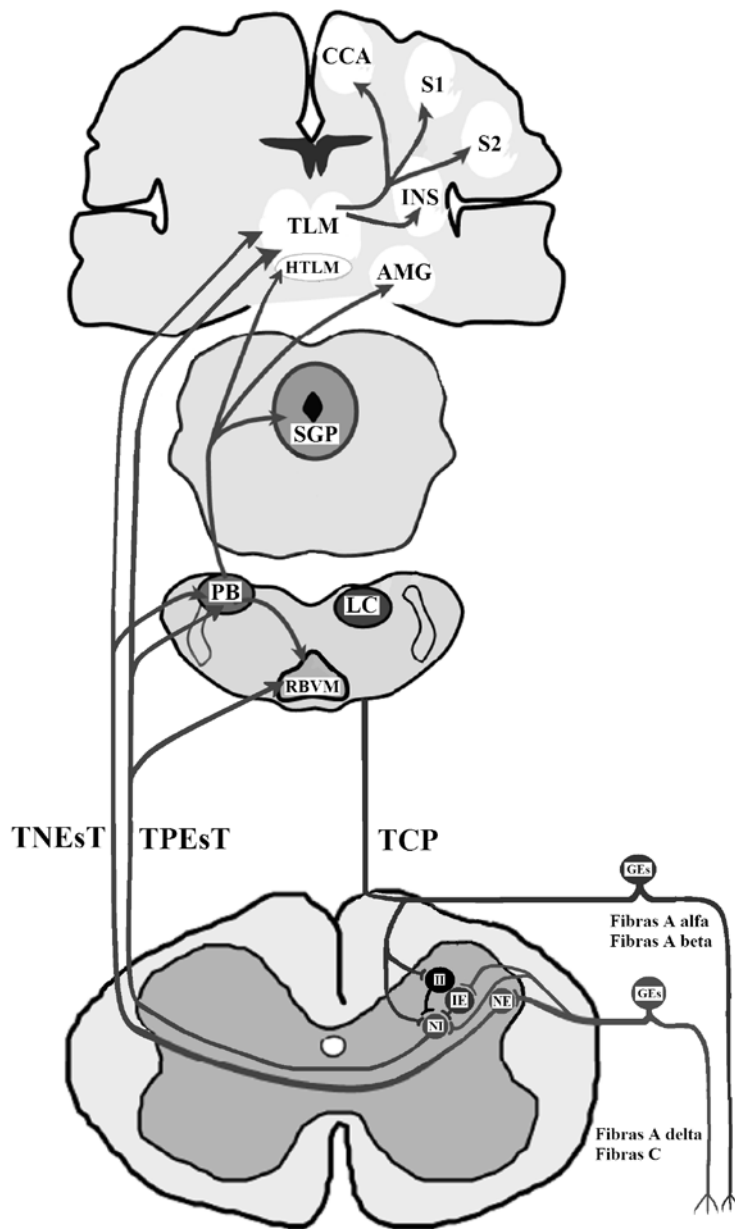


Figura 2. Representación de las principales vías de procesamiento y modulación ascendente de la nocicepción [adaptada de (Ossipov, 2012)].

CCA: Corteza cingulada anterior; S1: Corteza somatosensorial primaria; S2: Corteza somatosensorial secundaria; INS: Ínsula; TLM: Tálamo; HTLM: Hipotálamo; AMG: Amígdala; SGP: Sustancia gris periacueductal; PB: Núcleo parabraquial; LC: Núcleo locus cerúleo; RBVM: Formación reticular bulbar ventromedial; TNEsT: Tracto neoespinotalámico; TPEsT: Tracto paleoespinotalámico; TCP: Tracto de las columnas posteriores; GEs: Ganglio espinal; II: Interneuronas inhibitoras; IE: Interneuronas excitadoras; NE: Neuronas nociceptivas específicas; NI: Neuronas nociceptivas inespecíficas.

Desde un punto de vista funcional las estructuras corticales y subcorticales de procesamiento de la información nociceptiva constituyen el “matriz del dolor” con sus dos sistemas: lateral y medial (Mobascher et al., 2009a). El sistema lateral del dolor está especializado en el procesamiento sensorial-discriminativo (codifica la información acerca de las características sensoriales, tales como la ubicación y duración) e incluye la corteza somatosensorial primaria y secundaria (S1, S2) y la parte posterior de la ínsula que reciben aferencias del tálamo lateral, mientras que el sistema medial del dolor es especializado en el procesamiento afectivo-cognitivo de la información nociceptiva (codificación de los aspectos emocionales y motivacionales del dolor) e incluye la CCA, la corteza prefrontal y la parte anterior de la ínsula que reciben aferencias de los núcleos mediales del tálamo (Tracey, 2008).

1.1.4 El sistema de modulación endógena del dolor

El sistema de modulación endógena del dolor (MED) representa un sistema neuronal de control nociceptivo a través de mecanismos de inhibición (antinocicepción) o facilitación (pronocicepción) al nivel periférico y central del SN (Dahan, 2012).

Los mecanismos periféricos de MED están representados por un proceso complejo de interacción entre neurotransmisores, hormonas, interleukinas, protones de procedencia neuronal (Yaksh, 1999) y no neuronal (Guindon, 2009; Hua, 2010) que modulan la actividad de los receptores de las neuronas nociceptivas (Horvath, 2006; Stein et al., 2009). La mayoría de los neurotransmisores implicados en los mecanismos de la MED a nivel periférico se producen en las neuronas primarias o en las neuronas espinales y luego se transportan por vía axonal a las terminaciones periféricas. A este grupo se refieren los opioides (Wang et al., 2010), el glutamato (Carlton, 2007), las sustancias cannabinoides (Guindon, 2009), la endotelina-1 (Barr, 2011) y el óxido nítrico (Page et al., 2009). El origen no-neuronal de los neurotransmisores incluye las células gliales (Jasmin et al., 2010), epiteliales (Guindon, 2009; Khodorova et al., 2003), células del sistema inmune (Guindon, 2009; Hua, 2010). La MED mediada por el sistema inmune es de especial relevancia para el control nociceptivo periférico ya que casi todos los procesos patológicos asociados a la lesión tisular inflamatoria se acompañan con dolor. Estudios recientes han corroborado que la excreción de noradrenalina, factor liberador

de corticotropina, interleukinas-1b, factor de necrosis tumoral alfa y quimiokinas tras la lesión tisular determina una liberación importante de opioides de los granulocitos, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B que controlan la nocicepción a nivel periférico (Hermanussen, 2004; Hua, 2010; Schreier et al., 2012). Los opioides (Lesniak y Lipkowski, 2011), el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Sawynok, 2003; Takeda, 2004), la serotonina (Viguer et al., 2013) y los cannabinoides (Guindon, 2009) realizan un control directo de la nocicepción puesto que están depositados en vesículas perineurales en las terminaciones nerviosas y se liberan en condiciones nocivas (Sawynok, 2003). Otros sistemas en cambio aseguran mecanismos de MED periférica mediante vías indirectas: el glutamato mediante potenciación de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) o modulación de liberación de GABA (Goudet, 2009); la norepinefrina a través de la potenciación de la liberación de los opioides de las terminaciones nerviosas o de las células inflamatorias productoras de beta endorfinas (Kager et al., 2011).

Los mecanismos intraespinales de MED son complejos puesto que la ME, además de ser una estación de relevo sináptico en la transmisión nociceptiva, es un sitio de interacciones entre las fibras aferentes con el sistema espinal y supraespinal de control del dolor (Willis, 1997).

La sustancia gelatinosa ha sido el elemento central de la hipótesis de los mecanismos de compuerta (o puerta de entrada) de control del dolor, propuesta por Melzack y Wall en 1965 (Melzack y Wall, 1965). En la sustancia gelatinosa se asegura el control presináptico del flujo de información nociceptiva hacia los centros superiores a través de las neuronas nociceptivas específicas y de rango dinámico amplio mediante mecanismos GABAérgicos y glicinérgicos (Price et al., 2009). Acorde a la hipótesis de compuerta de control del dolor, los impulsos procedentes de fibras A delta y C inhiben el procesamiento sensitivo en la sustancia gelatinosa (abriendo compuerta) facilitando la transmisión del impulso aferente, mientras que los impulsos procedentes de las fibras A beta excitan a las células de la sustancia gelatinosa (cerrando compuerta) inhibiendo la transmisión nociceptiva (Melzack y Wall, 1965). No obstante, la modulación del dolor a nivel espinal es un proceso más complejo y la magnitud de inhibición del dolor no depende solo del tipo de fibras excitadas sino también de las influencias descendentes supraespinales (Heinricher, 2009; Sandkuhler, 1996).

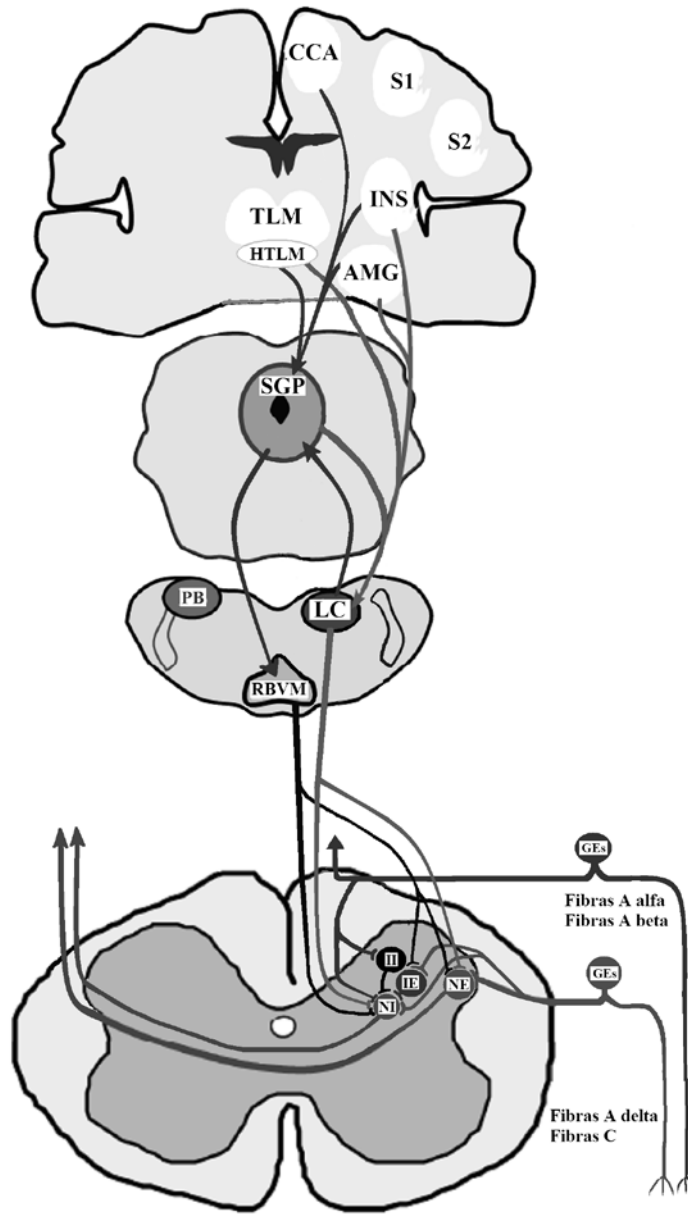


Figura 3. Representación de las principales vías de procesamiento y modulación descendente de la nocicepción [adaptada de (Ossipov, 2012)].

CCA: Corteza cingulada anterior; S1: Corteza somatosensorial primaria; S2: Corteza somatosensorial secundaria; INS: Insula; TLM: Tálamo; HTLM: Hipotálamo; AMG: Amígdala; SGP: Sustancia gris periacueductal; PB: Núcleo parabraquial; LC: Núcleo locus cerúleo; RBVM: Formación reticular bulbar ventromedial; TNEsT: Tracto neoespinotalámico; TPesT: Tracto paleoespinotalámico; TCP: Tracto de las columnas posteriores; GEs: Ganglio espinal; II: Interneuronas inhibitorias; IE: Interneuronas excitadoras; NE: Neuronas nociceptivas específicas; NI: Neuronas nociceptivas inespecíficas.

Los mecanismos supraespinales de MED

Los mecanismos bulboespinales de control del dolor se inicia en el momento cuando la información nociceptiva que asciende por el tracto paleoespinotalámico alcanza los núcleos del rafe bulbar y los núcleos de la RBVM (núcleos rafe magnus, núcleo gigantocelular y paragigantocelular) (Giordano, 2005). El RBVM representa el relevo final del sistema supraespinal descendente de control del dolor puesto que reciben aferencias desde la SGP, hipotálamo y amígdala, junto con las que asegura mecanismos de MED (Mason, 2001). Los núcleos de la RBVM están formados por neuronas serotoninérgicas en proporción de 30-90% (Bowker, 1990; Jones y Light, 1992) y en número variable se detectan neuronas GABAérgicas, Glicinérgicas (Kato et al., 2006) y glutamatérgicas (Calizo et al., 2011). Las proyecciones GABAérgicas y Glicinérgicas de la RBVM hacia las neuronas de las láminas superficiales del asta dorsal aseguran una modulación directa del dolor mientras que el papel de las células serotoninérgicas en la MED ha sido poco estudiado, suponiéndose un efecto inhibitor tanto directo en las neuronas nociceptivas espinales como indirecto a través de interneuronas GABAérgicas (Kato et al., 2006). Además, se han descrito otros tipos de células constitutivas de la RBVM cuyos mecanismos neuroquímicos de modulación del dolor se desconocen. Estas células han denominadas conforme al comportamiento que presentan ante un estímulo nocivo: células “on”, “off” o “neutral” (Gao, 2000; Marinelli et al., 2002). La activación selectiva de las células “on” facilita la nocicepción (Bee, 2007) y el fenómeno de sensibilización (Neubert et al., 2004) mientras que la activación selectiva de las células “off” inducen un efecto antinociceptivo (Cleary, 2008; Phillips et al., 2012). No obstante, los estudios tractográficos en roedores han demostrado que tanto las células “on” como las células “off” de la RBVM están controladas por la sustancia gris periaqueductal (SGP) (Morgan, 2008).

Los mecanismos pontinos de control del dolor están asegurados por el núcleo locus ceruleus (LC) junto con el núcleo subceruleus y el área parabrachial, las principales fuentes catecolaminérgicas en el SN (Berridge, 2003). El núcleo LC recibe importantes aferencias desde las neuronas termoreceptivas y nociceptivas de la lámina I espinal (Craig, 1992) y fibras originarias de la RBVM (Berridge, 2003), SGP, amígdala, tálamo

e ínsula (Ossipov, 2012), mientras que las eferencias desde LC proyectan en las láminas I, II y V de la ME que le permite una modulación directa del dolor (Willis, 1997). El papel del LC en la modulación descendente de la actividad de las neuronas del asta espinal posterior ha sido confirmado por los efectos analgésicos de la noradrenalina y de los fármacos de recaptación de la noradrenalina (Kang et al., 2012; Stanfa y Dickenson, 1994) aunque su papel en la MED es de potenciar el efecto de los opioides (Jasmin et al., 2002).

Los mecanismos mesencefálicos de control del dolor están asegurados por la SGP que integra las influencias supraespinales procedentes del hipotálamo, el córtex medial prefrontal y el CCA, la amígdala, el núcleo cuneiforme, la RBVM y LC. La activación de la SGP por las fibras del tracto espinotalámico desencadena un efecto de modulación descendente de la nocicepción espinal mediante eferencias directas o indirectas (Ossipov, 2012; Serrano-Atero, 2002). La SGP es una estructura importante del sistema opioide de control del dolor (Rodríguez-Munoz et al., 2011). Sin embargo, las proyecciones directas hacia la ME no son significativas y la modulación de la nocicepción se asegura a través de conexiones indirectas con (Pedrajas-Navas y Molino-González, 2008): 1) la región rostromedial vecina al núcleo LC (Borszcz, 1996), 2) el núcleo paragigantocellularis (Hermann et al., 2003) y, 3) lo más importante, a través de eferencias al núcleo rafe Magnus (Morgan, 2008). Las eferencias de la SGP que proyectan a las células “off” del RBVM son excitatorias tipo glutamatérgico y serotoninérgico mientras que las eferencias a las neuronas “on” RBVM son inhibitoras con mecanismo GABAérgico (Morgan, 2008) u opioide (Tortorici y Morgan, 2002). No obstante, la SGP también puede ejercer un control ascendente del dolor a través de sus proyecciones hacia el tálamo y el córtex orbito-frontal (Serrano-Atero, 2002).

Los mecanismos córtico-límbicos de control del dolor se realizan esencialmente por el hipotálamo, la CCA y la corteza dorso-lateral prefrontal (CDLPF). El hipotálamo modula la transmisión de la información nociceptiva en el asta posterior mediante sus proyecciones excitatorias serotoninérgicas hacia las interneuronas glutamatérgicas (Holden et al., 2005) o indirectamente a través de la RBVM (Holden, 2008) y SGP (Holden, 2009). A nivel supraespinal el hipotálamo interfiere en el comportamiento emocional relacionado con el dolor mediante mecanismos GABAérgicos (Freitas,

2009). El estudio de los mecanismos neurobiológicos del fenómeno placebo han demostrado que la corteza cingulada anterior y pregenual junto con la corteza prefrontal e insular pueden activarse por factores psicológicos en ausencia del dolor, y desencadenar mecanismos descendente opioidérgicos de modulación de la nocicepción a través de la SGP (Zubieta y Stohler, 2009). Aunque las estructuras corticales y subcorticales tienen mayor implicación en la codificación de la intensidad del dolor (Lee et al., 2008), y también en el procesamiento cognitivo y emocional del dolor su participación en la activación de sistemas descendentes de modulación del dolor es fundamental (Jensen et al., 2012). La activación del hipotálamo, de la SGP y RBVM es más tardía respecto a la activación de la CDLPF, la corteza orbito-frontal y de la parte caudal de la CCA (Eippert, 2009) lo que sugiere que la activación de las estructuras corticales es fundamental en el control de las respuestas antinociceptivas por parte de la SGP y RBVM (Hirano et al., 2008).

1.1.5 Métodos de exploración de los sistemas sensoriales y nociceptivo

Actualmente el examen físico formal de los sistemas sensoriales sigue siendo un elemento importante de la evaluación neurológica y mantiene su vigencia para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento. Sin embargo, este propósito es difícil de lograr cuando no se dispone de un método de examen de la sensibilidad que abarque los elementos de la práctica neurológica de forma estándar, secuencial, sistemática y eficiente (Rodríguez Franco et al., 2004).

La exploración sensorial cuantitativa (Quantitative Sensory Testing; QST) representa un conjunto de técnicas no invasivas de evaluación de los umbrales de percepción y de dolor inducido por estímulos térmicos y mecánicos en las que el sujeto examinado interviene activamente (Rolke et al., 2006). Aunque el QST se considera un método de exploración predominantemente utilizado en protocolos de investigación, últimamente ha logrado más aplicación en la clínica. Junto con las técnicas de conducción nerviosa proporciona una mayor sensibilidad diagnóstica de los trastornos de sensibilidad y dolor y permite realizar un mejor seguimiento del tratamiento del dolor (Arendt-Nielsen, 2009).

- *La valoración de los umbrales de percepción del calor y frío (UPC y UPF) y de dolor inducido por calor y frío (UDC y UDF)* está basada en la aplicación de unos estímulos controlados de calor y de frío (en unos límites de seguridad desde 0°C hasta +55°C) emitidos desde el aparato tipo Peltier o como el Sistema de evaluación sensorial y del dolor (Pain and Sensory Evaluation System, Medoc Pathway, Ramat Yishai, Israel) y la inducción de sensaciones inocuas o de dolor. El sistema Pathway, por ejemplo, tiene un termodo con un diámetro de 27 mm que induce un calentamiento u enfriamiento a partir de una temperatura estable de 32°C para la determinación de los umbrales arriba mencionados. El sujeto examinado indica mediante apretar un botón el momento cuando ha experimentado la percepción del estímulo. El sujeto puede reaccionar al estímulo o no, dependiendo de la integridad funcional del sistema somatosensorial. La detección del umbral de percepción de calor o frío corresponde al momento de reacción del sujeto al cambio de temperatura. La detección del umbral de dolor inducido por calor o frío corresponde al momento de inicio de percepción dolorosa del estímulo (Rolke et al., 2006).

- *La valoración del umbral de percepción mecánica (UPM) y de dolor mecánico (UDM)* se realiza con los filamentos de von Frey (Optihair2-Set, Marstock Nervtest, Germany y PinPrick; MRC Systems GmbH, Germany) que ejercen una fuerza (contra una superficie dura) entre 0,25 y 512 mN. Los filamentos se aplican repetidamente y en orden creciente de fuerza de flexión, presionando contra la superficie explorada durante aproximadamente un segundo. Se considera como UPM la menor fuerza necesaria para generar sensación de tacto fino y UDM la menor fuerza que induce una sensación de dolor (Geber et al., 2011).

- *La valoración del umbral de dolor por presión (UDP)* se realiza utilizando un algómetro electrónico (Wagner Greenwich, CT, USA Instruments) que permite la aplicación de una presión de hasta 2000 kPa sobre una superficie de 1cm². Se define como UDP la mínima cantidad de presión necesaria para producir una sensación de dolor sobre un punto explorado en una aplicación con crecimiento de fuerza de 50 kPa/s (Rolke et al., 2006).

- La valoración del umbral de percepción vibratoria (UPV) se realiza con el dispositivo Rydel–Seiffer (64 Hz, con escala 8/8). El dispositivo en vibración se aplicará sobre las prominencias óseas en los dermatomas explorados y se mantiene hasta que el sujeto nota el cese de la vibración. El valor numérico en la escala marcada en los brazos del dispositivo que corresponde al momento del cese de la percepción vibratoria indica el UPV (Rolke et al., 2006)

Exploración mediante potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Consiste en el registro de las respuestas eléctricas en el SN periférico y central evocadas por un estímulo físico. Para ello se usan: un estimulador eléctrico, un bioamplificador, un sistema de adquisición de bioseñales y un computador personal convencional.

Para el registro de PESS la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica recomienda el uso de pulsos eléctricos rectangulares de 100-300 ms de duración, emitidos a una frecuencia de 3-5Hz, a una intensidad que está por encima del umbral motor (que induce un movimiento rítmico, consistente y tolerable) debido a que el uso de estímulos eléctricos tienen la ventaja de poder control de una forma precisa los parámetros de estimulación (Papazian, 2007). La respuesta evocada se hace evidente, tras promediar unos cuantos cientos o miles de registros recogidos a nivel del nervio periférico (codo y punto de Erb con estimulación del nervio mediano y fosa poplíteo con estimulación del nervio poplíteo), entrada a la médula espinal (apófisis espinosas de las vértebras C6-C7 con estimulación del nervio mediano o L1 con estimulación del nervio poplíteo) y cortical (con estimulación de los nervios mediano y poplíteo) (Cruccu et al., 2008). Los parámetros de interés son la latencia y la amplitud de las ondas N y P en cada registro que reflejan el estado funcional del sistema sensorial a nivel periférico, medular, tronco del encéfalo, tálamo, estructuras subcorticales y corteza somatosensorial (ASCN, 2008). La alteración de la latencia del PESS sugiere un trastorno de conducción de los potenciales de acción a través de los axones y sinapsis del tracto de las columnas dorsales mientras que las alteraciones de amplitud se debe a una afectación del número de neuronas reclutadas por los estímulos eléctricos (Concepción, 2011).

Exploración mediante potenciales evocados por rayos Láser (Laser Evoked Potentials, LEP). Para el registro de LEP se utiliza un emisor de pulsos de calor radiante (estimulador láser) que tiene una capacidad de calentamiento de la piel de hasta 500°C/s

(Bromm, 1991). Se emiten un total de 20-30 pulsos de 100ms de duración por cada dermatoma estudiado con un intervalo entre dos estímulos consecutivos (Inter Stimulus Interval; ISI) de mínimo 6s y se registran los cambios bioeléctricos cerebrales en Cz-Fz mediante electrodos de aguja subdérmicos (Cruccu et al., 2008). El estímulo de calor evocado mediante láser determina una sensación subjetiva dual en el sitio de aplicación (primero de dolor punzante seguida por una sensación de calor) y evoca potenciales con tres componentes: uno rápido (latencia de 150-200ms) que procede de la actividad bioeléctrica de la corteza somatosensorial e insular transmitida por fibras A delta; uno lento (latencia de 200-400ms) relacionado con la actividad del córtex cingulado; y el otro ultra lento (latencia de más de 1000 ms) vinculado con el procesamiento cognitivo de la información sensorial generada por fibras C (Mouraux, 2006). Se determina la integridad anatómica y funcional de las vías de percepción termo-algésica basándose en las alteraciones de la latencia de la onda N, la onda P y de la amplitud pico-a pico de los complejos N/P de los LEP.

Exploración mediante potenciales evocados por calor de contacto (Contact Heat Evoked Potentials, CHEPs). Los CHEPs, junto con LEP, permiten realizar un estudio de la funcionalidad de las vías que procesan señales de percepción térmica y nociceptivas. Es un instrumento que permite medir y documentar de forma objetiva las respuestas del SN al dolor evocado y los cambios de éstos bajo tratamiento o modulación. Para el registro de CHEP se aplican unos estímulos de calor con el aparato Medoc Pathway Pain and Sensory Evaluation System (Medoc, Ramat Yishai, Israel) mediante una rápida subida de temperatura desde 32-39 °C hasta 51 °C con una velocidad de 70 °C/s, con un ISI de 20-30s. Los cambios de la actividad bioeléctrica cerebral se registra con dos electrodos de aguja subdérmicos insertados en los puntos Cz y Fz cerebrales, acorde al sistema internacional 10–20 (Binnie, 1982). Los complejos N2/P2 del potencial evocado por calor de contacto se identifican visualmente. Se determina la amplitud N2/P2 pico a pico y la latencia de las ondas N2 y P2.

Análisis cuantitativo del electroencefalograma. La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva de registro de la actividad eléctrica cerebral en diferentes condiciones. Estudios más recientes han demostrado que el análisis cuantitativo del EEG (el análisis de la densidad espectral de potencia y del pico de la frecuencia

dominante) es útil para diferenciar a pacientes con dolor neuropático secundario a la lesión medular (Boord, 2008; Wydenkeller, 2009) o patología radicular (Schmidt et al., 2012) manifestadas por la disminución del pico dominante en el rango de frecuencia alfa. Para ello, se realiza un registro de la actividad bioeléctrica cerebral espontánea de mínimo 150s mediante electrodos de superficie colocados según el sistema 10-20 (Binnie, 1982). Los datos obtenidos se fragmentan en segmentos de 4096ms, se someten a la transformación rápida de Fourier (solapamiento de las ventanas de Humming de 25%, resolución de 0.244 Hz) y al análisis de la densidad espectral de potencia y a la identificación de la frecuencia dominante para los cuatro rangos de frecuencias (delta, theta, alfa y beta) (Sarnthein y Jeanmonod, 2008).

Estudio de conducción en el sistema nervioso periférico. Representa una prueba no selectiva de estudio funcional de los varios tipos de fibras que constituyen un nervio. Para la evaluación de la conductibilidad nerviosa se aplican estímulos de una intensidad supramáxima (que excede en un 10-25% la intensidad del estímulo que evoca un potencial motor de amplitud máxima) sobre una superficie a lo largo del trayecto de un nervio estudiado. Se realizan registros en un punto proximal (técnica ortodrómica) o distal (técnica antidrómica) respecto al sitio de aplicación del estímulo, utilizando electrodos de superficie o electrodos monopolares de aguja. Se determina la velocidad de conducción, la latencia, la amplitud y la duración de la respuesta evocada (Lee et al., 2004).

La microneurografía. Representa un método objetivo y directo de evaluación de la actividad eléctrica de las diferentes fibras (mielínicas y amielínicas, nociceptivas y no nociceptivas) en un nervio mediante electrodos insertados transcutáneos. La microneurografía permite detectar actividad espontánea en los nociceptores periféricos u objetivar la pérdida selectiva de función de las fibras nerviosas (Serra, 2012).

Estudio del período de silencio cutáneo (PSC). Es una técnica electrofisiológica de exploración indirecta de las fibras nociceptivas. La prueba consiste en la aplicación transcutánea de pulsos eléctricos intensos (intensidad 8-20 veces superior al umbral de percepción eléctrica) de corta duración (0,2-0,5ms) sobre un músculo en contracción isométrica (lo más frecuente entre 20 y 60% de la fuerza máxima). La estimulación

eléctrica transcutánea activa las fibras A-delta (Kofler, 2009; Kumru, 2009) que a su vez determinan una respuesta refleja de retirada mediante mecanismos espinales con una interrupción transitoria en la actividad del músculo en contracción isométrica denominada “período de silencio” (Floeter, 2003). Los parámetros de interés son la latencia y la duración del PSC y el índice de supresión de la actividad muscular (Kumru, 2009).

Estudio del reflejo nociceptivo flexor. Es una técnica indirecta de evaluación de los mecanismos espinales de modulación nociceptiva. El reflejo nociceptivo flexor representa un reflejo polisináptico que implica sistemas interneuronales de la ME donde se integra y procesa la información nociceptiva procedente por fibras A delta y se genera una respuesta de retirada rápida del miembro estimulado (Guirimand, 2000; Terry et al., 2011). Los parámetros de interés son la latencia, la duración y el área del componente RIII del reflejo.

1.1.6 Métodos de exploración del sistema de modulación endógena del dolor

La exploración del sistema de MED en la investigación clínica es fundamental para comprensión de la repercusión de la disfunción de éste sistema en el desarrollo de fenómenos de dolor crónico (van Wijk y Veldhuijzen, 2010). Los experimentos en humanos, utilizando el paradigma “dolor inhibe dolor”, han adoptado el nombre de “Control inhibitorio difuso de la nocicepción” (Diffuse Noxious Inhibitory Controls; DNIC), originariamente utilizado en experimentos con animales y humanos para describir los mecanismos de inhibición del dolor inducido por un estímulo test (ET) tras aplicar otro estímulo doloroso considerado estímulo condicionante (EC) (Yarnitsky et al., 2010). No obstante, el uso del término DNIC parece ser inapropiado cuando la MED es inducida por un estímulo no-nocivo (Lautenbacher y Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002) o cuando la aplicación de un EC induce un efecto facilitador en la percepción del ET, contrario a la inhibición esperada (Niesters et al., 2011). Por lo tanto, Yarnitsky y col (Yarnitsky et al., 2010) han recomendado el uso del término “Modulación del Dolor mediante Condicionamiento” (MDC) para describir los experimentos de modulación de un ET con un EC. También se pueden usar descriptores más específicos: MDC-no nociva o MDC-nociva (teniendo como referencia las

características del EC); y MED inhibitoria o MED facilitadora (teniendo como referencia el efecto que tiene el EC sobre la percepción del ET).

La elección del diseño experimental es difícil ya que la MED puede inducirse aplicando EC y ET con características variadas en términos de modalidad, intensidad, patrón del estímulo (fásico o tónico, duración) y según la correlación temporo-espacial entre los estímulos. Conforme a la relación espacial entre el EC y el ET la aplicación de los estímulos puede ser homotópico u heterotópico (ipsilateral o contralateral) (Egsgaard, 2012), con condicionante único o múltiples (Arendt-Nielsen, 2008) y según el diseño temporal la aplicación del EC puede ser secuencial o simultánea con respecto al ET (Pud, 2009).

La elección del ET y del EC puede ser una cosa desafiante dada la variabilidad de los estímulos utilizados en términos de modalidad y de parámetros de estimulación. Aunque en la mayoría de los estudios publicados como ET se han utilizado estímulos térmicos (Edwards, 2003; Granot et al., 2008), estímulos mecánicos (Arendt-Nielsen, 2008; Goodin et al., 2009; Lewis et al., 2012a), eléctricos (Oono, 2008) o químicos (Baad-Hansen, 2005) también se pueden aplicar. Puesto que el comportamiento del organismo humano ante un estímulo depende de la modalidad del estímulo, el umbral de percepción de éste, las propiedades de conductibilidad de los tejidos, la intensidad y duración de aplicación del estímulo y.o., la selección de los parámetros del ET debe hacerse de forma personalizada. Para la definición de un ET térmico se determina la temperatura a la que un pulso tónico corto de calor (7-10s) determina una sensación de dolor de una intensidad moderada y al aplicarse en pulsos tónico largos (≥ 30 s) permite observar fenómenos de habituación, sumación temporal, MED inhibitoria o facilitadora (Granot et al., 2008).

Se han publicado estudios en los que el ET de calor se ha aplicado desde un nivel basal (temperatura de adaptación) de 32°C (Granot et al., 2008; Nir, 2011; Tousignant-Laflamme, 2008) hasta 37°C (Treister et al., 2010), con una duración entre 30s (Granot et al., 2008; Nir, 2011) y 120s (Tousignant-Laflamme, 2008), y velocidad de subida y bajada de temperatura del ET entre 0,25°C/s (Tousignant-Laflamme, 2008) y 10°C/s respectivamente (Treister et al., 2010). Por lo tanto las sensaciones evocadas por el ET pueden variar significativamente. En este aspecto, los estudios realizados en humanos por Pertovaara A y col. (Pertovaara, 1999) aclaran la relación y la influencia de los

parámetros del estímulo tónico nocivo de calor aplicado sobre la piel glabra de los miembros superiores en la variabilidad de percepción de estos. Se ha evidenciado que: la latencia de la sensación de dolor primario disminuye con el incremento en la velocidad de subida de la temperatura entre 5 y 10°C/s y no ha variado al aumentar la temperatura de adaptación de la piel de 30 hasta 35°C, mientras que la magnitud del dolor evocado por el estímulo tónico de calor aumenta con el incremento de la temperatura de adaptación de la piel desde 30 a 35°C pero no cambia bajo aumento de la velocidad de subida de la temperatura.

Como EC se pueden usar estímulos de dolor térmico inducido por calor (Granot et al., 2008; Lautenbacher et al., 2002; Mylius et al., 2009; Oono, 2008) o frío (Arendt-Nielsen, 2008; Baad-Hansen, 2005; Granot et al., 2008; Lewis et al., 2012a), dolor inducido por factores mecánicos (Campbell, 2008; Fujii, 2006; Lewis et al., 2012a; Staud et al., 2011) o químicos (Arendt-Nielsen, 2008; Egsgaard, 2012; Ge, 2004). El uso de baño de agua fría (12, 15, 18°C), caliente (44 y 46,5°C) o neutra (33°C) como EC en experimentos de MDC heterotópico simultánea a demostrado que la MED se desarrolla solamente al aplicar EC dolorosos (46,5 y 12°C) (Granot et al., 2008). No obstante, el uso de estímulos de frío como EC induce una modulación del dolor mucho mas evidente que otros EC (isquemia inducida por presión) (Lewis et al., 2012a).

La cuantificación de la MED se puede realizar de varias maneras. La forma más simple es mediante la evaluación de los cambios de dolor evocado por el ET conforme a una escala numérica de evaluación (ENE). No obstante, hay que tener en cuenta que no todos los cambios del dolor se deben al sistema MED. Utilizando diferentes paradigmas experimentales (MDC-nociva, MDC-no nociva y habituación/sumación temporal) en sujetos sanos Triester y col. (Treister et al., 2010) han demostrado que el efecto de analgesia desarrollado tras la MDC-nociva es diferente a los otros dos aunque en todos los experimentos la intensidad del dolor inducido por el ET disminuye respecto a la basal. Por ello, recomiendan calcular el efecto neto de MED del dolor que representa la diferencia entre la intensidad del dolor durante el paradigma habituación/sumación temporal y la intensidad del dolor durante el paradigma MDC-nociva (Treister et al., 2010). Otros estudios han combinado las medidas subjetivas de los cambios del ET bajo condicionamiento con pruebas electrofisiológicas tales como el estudio de reflejos

nociceptivos flexores (Bouhassira, 2003; Peters et al., 1992; Villanueva, 1995) y el período de silencio cutáneo (Rossi et al., 2003) pero los resultados son controvertidos mostrando disminución del dolor acompañada o no con cambios en los reflejos nociceptivos.

1.2 Lesión medular

1.2.1 Epidemiología de la lesión medular

La lesión medular (LM) se define como todo proceso patológico que afecta la médula espinal originando alteraciones transitorias o permanentes de la función neurológica (motora, sensitiva y autonómica) por debajo de la lesión (Devivo, 2012).

La incidencia de la LM traumática alcanza niveles muy altos de hasta 57 casos por millón en Portugal (van den Berg, 2010), 40 casos por millón en la población de EEUU y de Canadá (Noonan et al., 2012), mucho menor en Holanda (12,1 por millón) (van den Berg, 2010) y Australia (16 por millón) (Cripps, 2011). En España se ha estimado una incidencia de 23,5 casos por millón de habitantes de la LM traumática (Perez, 2011) y de 11,4 por millón para la LM no traumática (van den Berg, 2012). La mayoría de los sujetos con LM traumática son jóvenes adultos, con un media de edad que se sitúa en los 41.0 años (aproximadamente 50% tienen entre 16 y 30 años) (NSCISC., 2012) mientras que la mayoría de los sujetos con LM no traumática son mayores con 52-77 años de edad (New, 2012). Además, hay una clara prevalencia en hombres: 80,6% de los casos en EEUU y 73,8 % de los casos en España (NSCISC., 2012).

La etiología de la LM traumática varía de un país al otro. En Europa occidental y Japón las causas más frecuentes de la LM la constituyen: los accidentes de tráfico 39,2% y las caídas 28,3%, mientras que en los países subdesarrollados y en desarrollo las conductas violentas predominan como factor causante de la LM con niveles de hasta 38% en África sub-Sahariana y 22-24% en África del Norte, Oriente Medio y Latino América (Cripps, 2011). Las causas más frecuente de LM no-traumática son: los tumores constituyen el 20% de la LM en Australia (New et al., 2011) y 26,6% en India (Gupta,

2009), patologías infecciosas 37,6% en Latino-América (Quintana-Gonzales et al., 2012), patologías vasculares, espondilosis, lesiones iatrogénicas, fracturas vertebrales secundarias a la osteoporosis.

1.2.2 Fisiopatología de la lesión medular

La LM es un proceso patológico dinámico, y por lo tanto las consecuencias de la lesión pueden ser diferentes al daño inicial de la médula. *La LM primaria* de etiología traumática comprende el daño mecánico causado por el desplazamiento de los elementos de la columna vertebral, fragmentos óseos, discos y ligamento, cizallamiento, laceración, estiramiento agudo y aceleración-desaceleración súbitas que transmiten la energía mecánica sobre el cordón medular y producen un corte transversal completo o parcial con pérdida de la integridad anatómica y funcional de la ME (Ballesteros-Plaza, 2012). *La LM secundaria* incluye la totalidad de procesos patológicos que se desarrollan como consecuencia a las lesiones primarias (Livecchi, 2011).

En la evolución clínica de la LM se delimitan convencionalmente tres fases:

- *la fase aguda* (2-48 horas) se caracteriza por la destrucción de la barrera hemato-encefálica y de los vasos sanguíneos que determinan hemorragias o isquemias con hipoxia tisular y muerte neuronal por necrosis, inmediatamente después de la lesión (Kwon et al., 2004). Estos procesos desencadenan lesiones secundarias a través de mecanismos de excitotoxicidad, inflamación, muerte neuronal por apoptosis, desmielinización (Dumont et al., 2001).
- *la fase subaguda* (a partir del segundo día hasta semanas después) corresponde con el restablecimiento de la homeostasis iónica y de la barrera hemato-encefálica, con el inicio de los procesos reparatorios neuronales y de adaptación tras la LM (Ballesteros-Plaza, 2012; Schomberg, 2012).
- *la fase crónica* (a partir de los 6 meses después de la LM) está relacionada con la estabilización de la lesión y la maduración de la cicatriz glial (Ballesteros-Plaza, 2012), y la continuación de los fenómenos neuroplásticos en estructuras propioespinales y supraespinales (Cote, 2012). Durante este período pueden producirse lesiones secundarias debidas al desarrollo de quistes y siringoceles, se pueden observar signos de degeneración y demielinización neuronal (James et al., 2011).

1.2.3 Aspectos clínicos de la lesión medular

La clasificación de la LM se hace conforme a los Estándares Internacionales de Clasificación de la Lesión Medular (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; ISNCSCI) y la escala de la Asociación Americana de Lesión Medular (American Spinal Injury Association; ASIA) (Kirshblum et al., 2012).

La escala de ASIA define los siguientes 5 tipos de LM: A.- Lesión completa sensitivo-motora; B.- Lesión sensitiva incompleta y motora completa; C.- Lesión incompleta sensitivo-motora no útil; D.- Lesión incompleta sensitivo-motora útil; E.- Lesión con funciones sensitivo-motoras recuperadas completamente; donde *lesión completa* se considera la abolición de la función motora y sensitiva en los segmentos sacrales más bajos y *lesión incompleta* se entiende como afectación espinal con preservación parcial de la función sensitiva y/o motora.

También se definen los niveles de la LM:

- *nivel neurológico* de la LM corresponde con el segmento más inferior de la médula donde están preservadas las funciones sensitiva y motora bilateral;
- *nivel motor* de LM corresponde con el segmento más caudal donde la fuerza motora es igual o superior a 3 puntos conforme a la escala MRC de 0-5;
- *nivel sensitivo* de la LM corresponde con el segmento medular más inferior que preserva la sensibilidad superficial y profunda.

Dependiendo del nivel neurológico la LM puede manifestarse clínicamente como *tetraplejia* (afectación de la funcionalidad motora de las cuatro extremidades, el tronco y los órganos pélvicos, causada por LM cervical) o *paraplejia* (afectación de la funcionalidad motora de las extremidades inferiores, causada por LM dorsal, lumbar o sacra o del cono medular y de la cola de caballo) (Fawcett et al., 2007).

Las manifestaciones clínicas de la LM dependen de la localización y la gravedad del daño espinal y constituyen los siguientes síndromes de LM:

- *síndrome de LM completa* se caracteriza por afectación motora y de la sensibilidad por debajo de la lesión (Bracken et al., 1990);

- *síndrome de LM central* principalmente se debe a la lesión cervical que determina un cuadro clínico de afectación asimétrica, más grave de las extremidades superiores que inferiores y con disociación entre fenómenos de hiperalgesia y hipotermestesia (Kofler et al., 2003);
- *síndrome de LM lateral* (síndrome Brown-Sequard) consiste en la afectación de una hemimédula y se manifiesta clínicamente como afectación motora y propioceptiva homolateral a la lesión asociadas con pérdida de la sensibilidad térmica y nociceptiva contralateral por debajo de la lesión (Diabira, 2011);
- *síndrome de LM anterior* (síndrome Schneider) es la forma clínica más frecuente tras un infarto medular. Se caracteriza por afectación motora y de la sensibilidad termoalgésica (mientras la sensibilidad profunda está preservada) por debajo de la lesión asociada con la afectación de la vejiga e intestino (Schneider, 2010);
- *síndrome de LM posterior* (síndrome Roussy-Lhermitte) se caracteriza por lesión predominante o exclusiva de las columnas dorsales con afectación de la sensibilidad profunda por debajo de la lesión (O'Sullivan, 2007);
- *síndrome de cono medular* es la manifestación clínica de la afectación de los segmentos de la médula sacra y de las raíces lumbares que determina una afectación sensitivo-motora simétrica de las extremidades inferiores asociada con afectación funcional de la vejiga e intestino distal (Park et al., 2012);
- *síndrome de cauda equina* consiste en la afectación de las raíces nerviosas por debajo del cono medular y se manifiesta como alteración sensitivo-motora asimétrica de las extremidades inferiores asociada con afectación funcional de la vejiga e intestino (Harrop, 2004).

La evolución y el pronóstico de la LM depende de una serie de factores tales como: nivel neurológico de lesión, gravedad, etiología y la edad del paciente. A un año tras la LM aproximadamente 10-15% de los sujetos que presentan una severidad ASIA A se convierten en pacientes con LM ASIA B-D debido a una lesión discompleta mientras que los pacientes con LM ASIA B pueden evolucionar a un grado ASIA C (30%), D o E (30%). Los sujetos con LM ASIA D se recuperan totalmente solo en 4% (Wilson et al., 2012). No obstante, la recuperación de los pacientes está limitada por las complicaciones médicas y neurológicas.

Las complicaciones médicas son más específicas para la fase aguda y subaguda después de la lesión, aproximadamente 2/3 ocurriendo durante las primeras dos semanas, y con una incidencia mucho más alta en sujetos mayores de 60 años debido a las patologías asociadas (Devivo, 2012). Las más frecuentes son las complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria, neumonía, efusión pleural), cardíacas (disritmia, arritmia, bradicardia), hematológicas (trombosis venosa profunda y anemia) y las infecciones (Grossman et al., 2012) que determinan un ratio de mortalidad de aproximadamente 3,5% (NSCISC., 2012).

Las complicaciones neurológicas y psiquiátricas, más tardías en la evolución de la LM, están representadas por dolor (neuropático y nociceptivo) que afecta aproximadamente 62% de los pacientes (Dijkers, 2009), espasticidad 65-78% (Hsieh, 2008), problemas esfinterianos y sexuales (Anderson, 2007), fatiga (Craig, 2003a; Lidal et al., 2013), depresión (Krause y Saunders, 2011; Tate et al., 2012) y trastornos de sueño (Jensen et al., 2009).

1.2.4 Afectación sensitiva tras la lesión medular

Los pacientes con LM pueden desarrollar trastornos sensitivos, además del dolor neuropático, tanto al nivel y por debajo de la lesión como en los dermatomas por encima de la lesión (Finnerup, 2003; Zeilig, 2012). El desarrollo de trastornos sensitivos por debajo de la lesión ha sido vinculada a la presencia residual de fibras del tracto espinotalámico (McKay et al., 2004; Wasner et al., 2008), a los fenómenos de reorganización funcional (Finnerup, 2003) y de plasticidad maladaptativa en las estructuras corticales, subcorticales y espinales involucradas en el procesamiento y modulación de la información sensorial (Ferguson et al., 2012).

La afectación sensitiva por encima de la LM se ha descrito en pacientes en fase aguda como hipoestesia al calor (Defrin et al., 1999; Finnerup, 2003; Zeilig, 2012) o como hiperestesia al frío durante la fase crónica de la LM (Finnerup, 2003). No obstante, otros estudios han fallado en identificar diferencias de percepción termoalgésica y mecánica por encima de la lesión en pacientes con LM en fase crónica comparado con sujetos no lesionados (Kumru et al., 2012; Wasner et al., 2008).

La afectación sensitiva al nivel de la LM está vinculada tanto al daño a las raíces nerviosas como a la ME. Se manifiesta predominantemente como hipoestesia/anestesia térmica y mecánica dependiendo del grado de afectación del sistema sensorial (Kumru et al., 2012). Sin embargo, se han descrito signos de hiperestesia/disestesia térmica y mecánica al nivel de la lesión asociados al dolor neuropático por debajo de la lesión (Finnerup, 2003).

La afectación sensitiva por debajo de la LM puede ser completa o parcial dependiendo del grado de preservación de las vías sensitivas y de la evolución de los fenómenos neuroplásticos. No obstante los fenómenos de alodinia y hiperpatia por debajo de la lesión, al igual que los signos positivos al nivel de la lesión, están relacionados con la presencia del dolor neuropático y del desarrollo de mecanismos de sensibilización central en la ME (Zeilig, 2012).

1.3 Los síntomas de dolor en pacientes con lesión medular

1.3.1 Clasificación del dolor en lesionados medulares

Conforme a la Clasificación Internacional del Dolor en Lesión Medular (International Spinal Cord Injury Pain Classification, ISCIPC) (Bryce et al., 2012) los varios tipos de dolor que pueden experimentar los sujetos con LM están categorizados en: neuropático (central y periférico), nociceptivo, dolor disfuncional y dolor desconocido.

El dolor neuropático (DN) es definido, conforme a la IASP, como “el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial” (Jensen et al., 2011). Es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con LM con una prevalencia de hasta 60% en sujetos con lesión de causa traumática (Dijkers, 2009; Mingaila, 2005) y de 38% en pacientes con LM no traumática (Werhagen, 2007).

Acorde a la ISCIPC se distinguen:

- *DN al nivel* de la lesión es percibido en los segmentos que corresponden al nivel neurológico de la lesión y/o dentro de un dermatoma por encima o los tres dermatomas por debajo de la lesión, excepto los casos de afectación de la cola de caballo cuando el dolor se percibe incluso en segmentos mucho más inferiores;

- *DN por debajo* de la lesión es percibido en los dermatomas inferiores al tercer segmento por debajo del nivel neurológico de la LM;
- *DN de otra etiología* incluye el dolor al nivel, por encima y por debajo del nivel de lesión pero que no está relacionado con la LM;
- Dolor nociceptivo es el dolor provocado por la activación de los nociceptores a nivel músculo-esquelético u visceral;
- “*Dolor disfuncional*” incluye los fenómenos de dolor que no se deben ni a los estímulos nocivos ni a la afectación del sistema somatosensorial;
- *Dolor desconocido* representa el dolor que no puede atribuirse a ninguno de los tipos arriba mencionados.

El DN se considera *espontáneo* (cuando su aparición es independiente de la presencia de estímulos periférico) o *evocado* (cuando la aparición del dolor es el resultado de la aplicación de un estímulo periférico) (Hulsebosch et al., 2009). De forma convencional el DN se considera *agudo* en los primeros 6 meses y *crónico* a partir de los 6 meses después de la LM (To et al., 2002).

1.3.2 Dolor neuropático. Criterios de diagnóstico

El diagnóstico del DN puede ser difícil puesto que se trata de una experiencia subjetiva. No obstante, recientemente se han propuesto Criterios Internacionales de Diagnóstico del Dolor Neuropático relacionado con la Lesión Medular (International Spinal Cord Injury Pain Classification; ISCIPC) (Bryce et al., 2009)

Criterios obligatorios:

A. Criterios de LM

1. antecedentes de lesión o enfermedad de la ME y/o de la cola de caballo;
2. existencia de al menos una prueba que confirma la afectación medular y/o de la cola de caballo;

B. Criterios de DN central

1. dolor al nivel o por debajo del nivel neurológico de la LM;
2. signos sensitivos positivos o negativos en la área de dolor compatible con la LM o de las raíces nerviosas;
3. exclusión del dolor nociceptivo y DN periférico;

Criterios de soporte:

1. inicio del dolor en los 12 meses sucesivos a la LM;
2. dolor no relacionado con el movimiento, inflamación o daño tisular;
3. caracterización del dolor a través de uno u mas de los siguientes términos: "ardiente", "hormigueo", "punzadas", "fuerte", "como un disparo", "encorchamiento", "frío doloroso" o "descargas eléctricas";
4. alodinia o hiperalgesia en los segmentos de distribución del dolor.

El diagnóstico de DN cierto requiere la presencia de todos los criterios mencionados en los puntos A y B mientras que el diagnóstico de DN probable requiere los criterios especificados en los puntos A1 y B1 más dos de los criterios restantes (A2, B2, B3).

1.3.3 Dolor neuropático. Mecanismos fisiopatológicos

Tras la LM se producen importantes cambios neuroquímicos, bioquímicos y morfológicos tanto en la ME como en las estructuras supraespinasles del SN central (Yeziarski, 2009).

La excitotoxicidad y la muerte neuronal por excitotoxicidad se producen durante la fase aguda y subaguda después de la LM en consecuencia a un exceso en la expresión de glutamato (Hama, 2010) ATP y citokinas (Gwak, 2011) radicales libres de oxígeno y de óxido nítrico, sustancia P (Yeziarski, 2009), cisteína-cisteína quimioquina ligando 21 y fractalquinas (Hulsebosch et al., 2009). Además, la excitotoxicidad determina cambios funcional de los canales de Ca y Na con el fin de mantener el equilibrio homeostático iónico, (Boroujerdi, 2011; Devor, 2006) y una intensa *activación glial* para asegurar la recaptación del glutamato, el síntesis de factores neurotróficos, citokinas. (Hulsebosch, 2008). No obstante, la asociación de mecanismos de *facilitación y desinhibición patológica neuronal* (Gwak, 2011; Meissner et al., 2011; Wasner, 2010) favorece la *hiperexcitabilidad* (Gwak, 2011) y la generación de *actividad ectópica* en las neuronas del tracto espinotalámico (Leem et al., 2010; Quinn et al., 2010). La pérdida de neuronas induce procesos neuroplásticos de reorganización de sinapsis y circuitos neuronales (Tan y Waxman, 2012) tanto al nivel espinal como supraespinal (Seifert, 2011). Los cambios neuroplásticos a nivel cerebral en pacientes con LM y DN son evidentes en estructuras tradicionalmente asociadas con el procesamiento nociceptivo

(el CDLPF y el córtex orbitofrontal, parietal posterior, la corteza promotora y el núcleo accumbens) (Gustin et al., 2012). Sin embargo, no está claro si la alteración funcional del sistema MED predispone al desarrollo del DN (Yarnitsky et al., 2008) o es una forma de plasticidad maladaptativa determinada por la presencia del DN (Hahm, 2011). El conjunto de fenómenos de hiperexcitabilidad, reorganización sináptica con activación de sinapsis silenciosas y de desinhibición patológica de los circuitos neuronales nociceptivos representan los mecanismos fisiopatológicos constitutivos del fenómeno de *sensibilización central* cuyo efecto neto es la facilitación, potenciación y sumación temporal o espacial de los estímulos umbral o subumbral (Latremoliere y Woolf, 2009).

1.3.4 Dolor neuropático. Marcadores de diagnósticos

La Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration; FDA) y el Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health; NIH) de EEUU ha definido un biomarcador como “una característica/cualidad de un proceso biológico fisiológico u patológico u de una respuesta a una intervención farmacológica que se puede medir y evaluar de forma objetiva” [Biomarker Definitions Working Group, (2001)].

Identificar marcadores del DN es complejo debido a la naturaleza subjetiva del dolor, a sus mecanismos patofisiológicos dinámicos y también a las interferencias emocionales y cognitivas en éste. En varios estudios clínicos realizados en pacientes con LM se ha identificado mayor prevalencia de ciertos síntomas vinculados al DN. Rasmussen y col. (Rasmussen et al., 2004) han observado que la hiperalgesia al frío u estímulos mecánicos es más frecuente en sujetos con DN cierto (tanto central como periférico) comparado con sujetos con DN probable aunque no es específica. No obstante, un estudio exhaustivo de las alteraciones sensitivas mediante QST en pacientes con DN central o periférico ha evidenciado que 92% de los sujetos con DN tenían al menos un trastorno sensorial, la hiperalgesia mecánica siendo la más frecuente (hasta 36%), seguida por la hiperalgesia al calor (24%), alodinia mecánica (20%), hiperalgesia al frío (19%) y sensaciones paradójicas al calor (18%) (Maier et al., 2010). Sin embargo, aunque la sumación temporal del dolor se considera un marcador de los mecanismos de

sensibilización central no siempre está asociado a la presencia del DN (Edwards, 2006; Staud et al., 2008).

Los biomarcadores electrofisiológicos del DN están basados en los cambios específicos en las vías de procesamiento sensitivo térmico y de dolor y menos de las vías de las columnas dorsales (Garcia-Larrea, 2012). Estudios recientes han demostrado que la amplitud N/P pico-a pico y la latencia de la onda N de los potenciales evocados correlacionan con la intensidad del dolor evocado (Granovsky et al., 2008; Obermann et al., 2008; Roberts et al., 2008) mientras que la latencia de la onda P refleja la modulación del dolor en las estructuras cerebrales que constituyen la “pain matrix” (Mobascher et al., 2009b). Sin embargo, una revisión sobre el valor de los potenciales evocados como marcador de DN ha concluido que los potenciales evocados de patrón normal o de amplitud aumentada no apoya el diagnóstico del DN (Garcia-Larrea, 2012). El análisis cuantitativo de la EEG parece ser más sensible en detectar tanto el fenómeno de desaferentación como la presencia del dolor. Se ha demostrado una disminución de frecuencia de señal EEG en la banda 6-12 Hz específica para el fenómeno de desaferentación y una disminución de frecuencia mucho más acentuada en los sujetos con DN severo comparado con pacientes sin DN (Boord, 2008).

Los biomarcadores de neuroimagen del DN están basados en exploraciones morfométricas y espectroscópicas. Los estudios comparativos de imagen por resonancia magnética con tensores de difusión en lesionados medulares con y sin DN han identificado una disminución de la difusividad media en el tálamo, amígdala y la parte ventral del puente cerebral y por aumento en la corteza PFDL y orbitofrontal, la corteza premotora y parietal posterior específicamente relacionada con la presencia del DN (Gustin et al., 2012; Gustin, 2010). No obstante, estudios más específicos de espectroscopia de resonancia magnética vinculan la presencia del DN con alteraciones cuantitativas en N-acetil aspartato, glutamato y glutamina, colina y taurina en la CCA y la corteza prefrontal (Stanwell et al., 2010) mientras que la intensidad del dolor correlaciona mas con los niveles de glutamato-glutamina/myoinositol en la CCA (Widerstrom-Noga et al., 2013).

1.3.5 Dolor neuropático. Tratamiento

La presencia del DN en lesionados medulares implica unos gastos anuales en asistencia sanitaria hasta tres veces más altos comparado con los pacientes sin dolor (Berger, 2004). Además, el éxito del tratamiento farmacológico del DN es bajo, comúnmente resultando en una reducción de sólo el 20-30% de la intensidad del dolor (Baastrup, 2008).

Los principios generales del tratamiento farmacológico del DN están basados en la intervención en uno de los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente: bloquear la actividad de los canales de Na y Ca, de los receptores de glutamato (especialmente NMDA), aumentar la inhibición vía neuromoduladores como GABA, serotonina o noradrenalina (Baastrup, 2008).

Conforme a las guías de tratamiento del dolor neuropático elaboradas por la Federación Europea de las Sociedades Neurológicas (Attal et al., 2010) y la Asociación Internacional de Estudios del Dolor (IASP, 2010) es recomendable:

- tratamiento de primera línea: Pregabalina (nivel A de recomendación), Amitriptilina (nivel B de recomendación) Gabapentina (nivel AB de recomendación con resultados discordantes);
- tratamiento de segunda o tercera línea: Lamotrigina (nivel B de recomendación), Opioides o Tramadol (nivel B de recomendación);

Para otros grupos de medicamentos no hay suficientes evidencias de eficacia demostradas en ensayos clínicos.

Antiepilépticos. Sus principales representantes son Gabapentina y Pregabalina con mecanismo de acción basado en la unión a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de Ca voltaje dependientes, disminuyendo la liberación de glutamato, y sustancia P (Wedekind, 2005). La Pregabalina ha demostrado una eficacia en el tratamiento del DN superior a placebo en dos ensayos clínicos (Siddall et al., 2006; Vranken, 2008) mientras que otro ensayo no ha confirmado un efecto superior al placebo (Rintala et al., 2007). La lamotrigina, en cambio, ha mostrado eficacia en el tratamiento del DN solo en pacientes con alodinia mecánica secundaria a la LM incompleta (Finnerup, 2002).

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos modulan el dolor a través de la inhibición de la recaptación de noradrenalina, serotonina y también mediante bloqueo de canales de Na y receptores NMDA (Owen y Whitton, 2006). No obstante, los estudios realizados muestran eficacia controvertida de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del DN secundario a la LM comparado con placebo (Rintala et al., 2007).

Opioides. Casi todos los agonistas opioides realizan su efecto analgésico mediante acoplamiento con los receptores μ , excepto el Tramadol cuyo mecanismos de analgesia se deben a la liberación de serotonina e inhibición de la recaptación de la noradrenalina (Bloms-Funke, 2011). El uso de los opioides en el tratamiento del DN está recomendado para las fases aguda y subaguda de la lesión combinado con un medicamento de primera línea (Teasell et al., 2010).

Antagonista de los receptores NMDA. Además del antagonismo a los receptores NMDA y AMPA, inhiben la recaptación de serotonina y dopamina y bloquea los canales de Na y Ca. La Ketamina, que es el representante más importante de este grupo, ha demostrando su eficacia a corto plazo en el tratamiento del DN y de la alodinia (Eide, 1996; Kvarnstrom, 2004).

Cannabinoides. Dronabinol o Tetrahydrocannabinol pueden ser recomendados en sujetos con DN refractario aunque no hay evidencias de eficacia de estos medicamentos en sujetos con DN secundario a la LM (Attal, 2009).

La lesión quirúrgica del asta medular posterior (Dorsal Root Entry Zone Lesión, DREZ) es una técnica invasiva de tratamiento del dolor que consiste en la sección de las fibras de entrada a las astas medulares posteriores por encima de la LM. Esta técnica tiene indicaciones limitadas a los pacientes con DN secundario a una LM incompleta baja o a un síndrome de cono medular (Robert et al., 2009).

Bomba de infusión intratecal de analgésicos (implantable) surge como una opción terapéutica para el alivio del dolor crónico en los pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento conservador, o que no han podido conseguir un balance favorable entre la analgesia y los efectos secundarios del tratamiento con opiáceos

orales (Narváez Sarmiento et al., 2010). Este tipo de tratamiento tiene la ventaja de permitir administrar una dosis de Morfina más de 100 veces inferiores a las que serían necesarias por vía oral para conseguir el mismo efecto analgésico y de administrar concomitante varios medicamentos para el control del dolor o de la espasticidad (Siddall et al., 2000).

1.4 Neuroplasticidad y neuromodulación

1.4.1 Neuroplasticidad tras la lesión medular

La plasticidad neuronal representa una propiedad intrínseca del SN de reorganizar, asimilar y modificar los mecanismos biológicos, bioquímicos y fisiológicos implicados en la comunicación intercelular para adaptarse a los estímulos recibidos. Es un fenómeno individual determinado por factores genéticos, epigenéticos y hormonales y también por el estado mórbido del individuo (Pascual-Leone et al., 2011). La plasticidad puede ser útil cuando se consigue el establecimiento y mantenimiento de los circuitos neuronales o la adquisición de nuevos mecanismos de adaptación a la lesión (plasticidad adaptativa) pero también puede llevar al SN a un estado de plasticidad excesiva (plasticidad maladaptativa), inestable o errónea que determina la pérdida de función, desarrollo de síntomas patológicos tales como el DN, alodinia, síndrome de miembro fantasma, espasticidad, fenómenos de disreflexia autonómica (Cramer et al., 2011). No obstante se ha descrito un estado de “metaplasticidad” (Abraham, 1997) o de “plasticidad de la plasticidad” que expresa la controlabilidad que tiene un estímulo/entrenamiento en el aprendizaje de la ME (Ferguson et al., 2012) y que abre la probabilidad de cambio en el curso de la plasticidad neuronal.

Por lo general la recuperación después de una LM ha sido atribuida a mecanismos de compensación funcional, plasticidad neural, y/o reparación (Curt et al., 2008; Xerri, 2011). No obstante, estudios observacionales longitudinales en sujetos con LM incompleta han demostrado que los mecanismos de compensación y la plasticidad neural representan los principales factores de la recuperación clínica (Curt et al., 2008). Tras la LM se producen importantes fenómenos de reorganización y neuroplasticidad incluso en estructuras no lesionadas del SN central. Estos cambios anatómicos y

funcionales se localizaron tanto en la ME, por encima del nivel de la lesión (Cadotte et al., 2012; Freund et al., 2011), como en las estructuras corticales y subcorticales relacionados con el procesamiento de la información nociceptiva (Gustin, 2010; Henderson et al., 2011; Wrigley et al., 2009a; Wrigley et al., 2009b) y el control endógeno del dolor (Stanwell et al., 2010; Widerstrom-Noga et al., 2013). El análisis de la conectividad funcional a nivel medular por encima de la lesión en humanos ha demostrado un aumento en el número de conexiones intraespinales comparado con controles sanos (Cadotte et al., 2012). Además, los estudios de neuroimagen han demostrado un aumento de la difusividad media en la CDLPF, el córtex parietal posterior, la corteza premotora y una disminución significativa de la difusividad media la parte ventral-posterior del tálamo, la amígdala, y la parte ventral del puente de Varolio relacionada con la presencia del DN. De forma específica los valores de difusividad media en la amígdala y la parte ventral-posterior del tálamo en sujetos con LM correlacionaban de forma negativa con la intensidad del DN y eran más bajos comparado con los valores obtenidos en sujetos sanos (Gustin, 2010).

1.4.2 La modulación de la sensibilidad y de la nocicepción mediante técnicas de estimulación no invasiva

La neuromodulación se define por la Sociedad Internacional de Neuromodulación como un proceso de inhibición, excitación, modificación de la regulación o la alteración terapéutica, eléctrica o química del SN tras el uso de técnicas invasivas y no invasivas de estimulación eléctrica, química o mecánica, con el propósito de mejorar la calidad de vida y el funcionamiento de los seres humanos (Sakas et al., 2007). Las técnicas de estimulación no invasiva del SN central (la estimulación magnética y eléctrica transcraneal o espinal) o periférico (la estimulación magnética periférica y la estimulación transcutánea eléctrica) se han desarrollado en las últimas décadas como instrumentos de neuromodulación y neuroplásticos (Nizard et al., 2012). En pacientes con DN estas técnicas están orientados a la modulación funcional de las estructuras neurales implicadas en el procesamiento nociceptivo con el fin de inducir una mejoría clínica (disminución del dolor) y también para promover y reforzar los mecanismos neuroplásticos adaptativos a largo plazo. Entre ellas, la estimulación magnética repetitiva (EMr) es la técnica más utilizada y que ha demostrado su eficacia en aliviar el

dolor en sujetos con neuropatías periféricas (Weintraub y Cole, 2004), neuralgia del nervio pudendo (Sato, 2002), síndrome miofascial (Short et al., 2011) y el síndrome de dolor regional complejo (Picarelli et al., 2010).

Por lo general se considera que la estimulación transcraneal de baja frecuencia (0,2-1,0 Hz) inhibe la actividad neuronal (Maeda et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1998; Speer et al., 2000) mientras que la estimulación de alta frecuencia (5-20 Hz) induce un aumento en la excitabilidad neuronal (Chen, 1997; Maeda et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1998; Speer et al., 2000). No obstante, efectos contrarios también se han descrito (Lang et al., 2004; Rothkegel, 2010; Siebner, 2004; Sommer, 2013). Además, según los resultados de un meta-análisis sistematizada reciente, solo la EMr transcraneal a frecuencias altas (≥ 5 Hz) es eficaz en inducir una modulación del dolor crónico a corto plazo comparado con la aplicación de protocolos de estimulación a frecuencias bajas (≤ 1 Hz) y *sham* (O'Connell et al., 2011). Sin embargo, los trabajos de Daskalakis (Daskalakis, 2006) en sujetos sanos y de Lefaucheur (Lefaucheur et al., 2006) en pacientes con DN crónico han demostrado que los individuos con nivel bajo de inhibición intracortical tendían a desarrollar una inhibición más marcada tras la EMr transcraneal y viceversa lo que indica que la magnitud de los resultados de la EMr no depende tanto de la frecuencia de estimulación como de la “metaplasticidad” del sujeto sometido a la estimulación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el efecto excitador/inhibidor inducido por la EMr depende también de otros factores tales como: la intensidad de estimulación, número total de estímulos, intervalo entre los trenes de estimulación, orientación de la corriente formada, función y conectividad de la estructuras estimuladas y también de la medicación, la edad y el estado hormonal del paciente (Pell, 2011).

No hay estudios sobre los mecanismos y los efectos neuromodulatorios de la EMr espinal dependientes de frecuencias de aplicación. No obstante, el aumento en la amplitud de los potenciales evocados motores y del período de silencio cortical tras la EMr cervical (Krause et al., 2005; Krause y Straube, 2008) y la depresión del reflejo H lumbar post EMr dorsal (Nielsen y Sinkjaer, 1997) indican que la EMr espinal puede inducir efectos remotos de neuromodulación dependientes de las estructuras medulares estimuladas.

2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del dolor neuropático después de la lesión medular es limitado debido a la complejidad y el conocimiento incompleto de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Estos mecanismos incluyen posibles cambios en la nocicepción y el desarrollo de la sensibilización central a estímulos tónicos nocivos en consecuencia a una disfunción en la modulación endógena del dolor que podrían evidenciarse en los segmentos espinales indemnes por encima de la lesión medular. Las siguientes consideraciones han constituido la justificación para la construcción de las hipótesis y los objetivos de esta tesis doctoral.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con lesión medular y dolor neuropático desarrollan trastornos de la percepción termoalgésica en los dermatomas por encima de la lesión (Defrin et al., 1999; Finnerup, 2003; Zeilig, 2012). Además, los cambios en las respuestas espinal ante estímulos nocivos repetitivos en los segmentos indemnes por encima de la lesión en sujetos con dolor neuropático (Cadotte et al., 2012) sugiere una disfunción del sistema de modulación endógena del dolor y el desarrollo de la sensibilización central asociada a la plasticidad maladaptativa en la médula espinal y en las estructuras corticales y subcorticales (Gustin, 2010; Henderson et al., 2011; Widerstrom-Noga et al., 2013; Wrigley et al., 2009b). No obstante, la alteración de las respuestas del sistema de modulación endógena del dolor identificada en sujetos con dolor crónico (Lewis et al., 2012a) no ha sido demostrada en sujetos con lesión medular y dolor neuropático.

La médula espinal es un centro importante de integración de los mecanismos espinales y supraespinales de modulación endógena del dolor (Heinricher, 2009). Asimismo la activación de sistemas de modulación endógena del dolor mediante técnicas no-invasivas de neuromodulación medular tal como la estimulación magnética repetitiva podría aportar más información sobre el papel de los sistemas propioespinales en el control de la función termoalgésica en sujetos sanos y la eficacia de esta técnica en el control de los mecanismos de nocicepción en pacientes con dolor neuropático. Estudios neurofisiológicos en humanos sugieren que la estimulación magnética repetitiva enfocada encima de la médula modula la actividad sensitivomotora local (Ugawa et al., 1997; Zunhammer et al., 2011) o remoto al sitio de condicionamiento (Krause y Straube, 2008; Nielsen y Sinkjaer, 1997) mediante la activación de sistemas

propioespinales y vías de control descendentes. Estudios de estimulación magnética transcraneal han revelado efectos de neuromodulación diferencial dependientes de la frecuencia de estimulación (Pascual-Leone et al., 1998; Speer et al., 2000) y efectos aacumulativos de modulación de la función sensitivomotora (Leung et al., 2009) que no han sido estudiados en protocolos de estimulación magnética espinal. La estimulación magnética repetitiva al nivel medular lumbar ha demostrado ser eficaz en la disminución de la intensidad del dolor crónico tras sola una sesión de condicionamiento (Lo et al., 2011). Por lo tanto el estudio de los efectos neuromoduladores de la estimulación magnética espinal de alta y baja frecuencia en la percepción termoalgésica y los potenciales evocados podría mejorar el diseño de protocolos experimentales con uso de esta técnica. Además la estimulación magnética repetitiva de los segmentos indemnes por encima de la lesión medular incompleta puede inducir efectos de neuromodulación remota de los circuitos motores lumbares como ha sido demostrado en modelos animales (Hunanyan et al., 2012). En su conjunto estos estudios justifican la aplicación de sesiones múltiples de estimulación magnética repetitiva cervical que podría ser útil para el control del dolor neuropático en sujetos con lesión medular incompleta.

3. HIPÓTESIS

La hipótesis principal de esta tesis doctoral es que el desarrollo de la sensibilización central a estímulos nocivos analizados en los segmentos medulares indemnes por encima de la lesión espinal en sujetos con dolor neuropático está vinculado a una disfunción del sistema de modulación endógena del dolor. Además, el estudio de las respuestas de habituación, sumación temporal y de los cambios en la percepción del dolor tras la aplicación de un estímulo condicionante heterotópico nocivo posibilitará ampliar los conocimientos sobre el papel de la médula espinal en la generación y mantenimiento del dolor neuropático y facilitará el desarrollo de nuevas técnicas de neuromodulación medular no-invasiva orientadas a mejorar el control de los diferentes tipos y síntomas del dolor neuropático en pacientes con lesión medular.

De esta forma, se han propuesto tres hipótesis operativas que han sido desarrolladas en tres estudios independientes:

- **Estudio I:** Las variables de disfunción del sistema de modulación endógena del dolor por encima de la lesión medular en sujetos con dolor neuropático correlacionan con las variables basales de la percepción termoalgésica y los parámetros de los potenciales Cz-Fz evocados por estímulos de calor de contacto.
- **Estudio II:** La modulación de la percepción termoalgésica y de los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto en los dermatomas locales y remotos al sitio de condicionamiento depende de la frecuencia de la estimulación magnética repetitiva cervical.
- **Estudio III:** La estimulación magnética repetitiva de los segmentos cervicales C6-C7 por encima de la lesión medular podría modular la sensibilidad termoalgésica y los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto en segmentos locales y el dolor neuropático en segmentos remotos al sitio de condicionamiento teniendo además un efecto acumulativo tras 5 sesiones de tratamiento en días consecutivos comparado con los efectos de una sesión de tratamiento.

4. OBJETIVOS

El *objetivo general* de esta tesis doctoral se centra en demostrar la disfunción del sistema de modulación endógena del dolor en sujetos con dolor neuropático central e identificar variables de la percepción termoalgésica y de los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto relacionadas con ésta en los segmentos medulares indemnes por encima de la lesión medular. Además, se estudiarán los efectos de la estimulación magnética repetitiva espinal (C6-C7) en la modulación de la sensibilidad termoalgésica en sujetos sanos y su efecto terapéutico en el control del dolor neuropático en sujetos con lesión medular.

Para ello, los tres estudios experimentales realizados presentan los siguientes objetivos principales y secundarios específicos:

Estudio I:

Objetivo principal:

Estudiar la funcionalidad del sistema de modulación endógena del dolor en los segmentos cervicales en sujetos sanos y en individuos con lesión medular sin y con dolor neuropático.

Objetivo secundario:

Identificar los cambios en las variables de la percepción termoalgésica cuantitativa y los potenciales Cz-Fz evocados por estímulos de calor de contacto específicamente relacionados con la alteración de las respuestas de habituación, sumación temporal y de modulación del dolor inducido por calor tónico mediante el condicionamiento heterotópico nocivo en individuos con lesión medular y dolor neuropático.

Estudio II:

Objetivo principal:

Comparar los efectos de la estimulación magnética repetitiva cervical (C6-C7) sobre la percepción termoalgésica y los potenciales evocados Cz-Fz por calor de contacto en los dermatomas cervicales (C6) al nivel de condicionamiento y los dermatomas torácicos (T10) y extra-segmentales (V3) remotos al sitio de condicionamiento en sujetos sanos.

Objetivo secundario:

Comparar los efectos de la estimulación magnética repetitiva cervical (C6-C7) de alta (20Hz) y baja (1Hz) frecuencia sobre la percepción termoalgésica y los potenciales evocados Cz-Fz por calor de contacto en los dermatomas cervicales (C6), torácicos (T10) y extra-segmentales (V3) en sujetos sanos.

Estudio III:

Objetivo principal:

Estudiar los efectos de la estimulación magnética de los segmentos indemnes (C6-C7) por encima de la lesión medular, aplicada a la frecuencia óptima de condicionamiento identificada en el II estudio, en la neuromodulación de la percepción termoalgésica por encima y el dolor neuropático al nivel de la lesión medular.

Objetivo secundario:

Analizar el efecto temporal de la estimulación magnética repetitiva cervical (C6-C7) sobre la percepción termoalgésica y el dolor neuropático durante y cinco días después de la aplicación de 5 sesiones de condicionamiento en días consecutivos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Los estudios contenidos en la presente tesis se llevaron a cabo en el Laboratorio Clínico del Grupo Función Sensitivomotora del Hospital Nacional de Paraplégicos, Centro de Referencia Nacional en el tratamiento de la lesión medular.

Los protocolos de exploración y neuromodulación fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo (Anexo I y II) y se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki (2009).

Todos los sujetos han sido informados sobre los objetivos de los estudios, los posibles riesgos y beneficios de las técnicas utilizadas para la exploración sensorial y para inducir fenómenos de neuromodulación, se les explicó que la participación en los estudios es voluntaria y que se podían retirar del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna y sin que esto repercutiera en sus cuidados clínicos. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio (Anexo III y IV).

El trabajo consiste en 3 estudios diferentes:

- I. Estudio comparativo de la funcionalidad del sistema de modulación endógena del dolor en pacientes con lesión medular con y sin dolor neuropático y sujetos sanos.*
- II. Estudio de los efectos locales y remotos de neuromodulación sensorial de la estimulación magnética repetitiva cervical a 1Hz y 20Hz controlado con sham.*
- III. Estudio de los efectos inmediatos, acumulativos y a largo plazo de la estimulación magnética repetitiva cervical aplicada en 5 días consecutivos en la neuromodulación del dolor neuropático secundario a la lesión medular.*

5.1 Sujetos de estudio

Sujetos del primer estudio

Para el cálculo del tamaño muestral del primer trabajo se han tenido en cuenta los estudios comparativos de la funcionalidad del sistema de MED en dermatomas indemnes de afectación neural mediante la evaluación de los cambios de la percepción del dolor inducido por calor tras el condicionamiento con un estímulo de frío en sujetos sanos, pacientes con lesión neural con y sin DN. Teniendo como referencia el estudio de Leonard G (Leonard et al., 2009), admitiendo una diferencia mínima de modulación de la intensidad del dolor de 15% con una desviación estándar de 10% entre los pacientes con y sin DN y considerando un error $\alpha = 0,05$ a una potencia estadística de 0,80 se calculó una muestra de 10 sujetos por cada grupo.

El estudio incluyó 3 grupos de sujetos: grupo LM-conDN; grupo LM-sinDN y el grupo de controles sanos.

Los grupos LM-conDN y LM-sinDN incluyeron pacientes con 18-70 años de edad con daño medular ASIA A-D de etiología traumática y no traumática con el nivel neurológico de la lesión por debajo de T2 que se determinó conforme a la escala ASIA y ISNCSCI (Kirshblum et al., 2012) (Anexo V). Los criterios de inclusión para el DN fueron: manifestación diaria de dolor espontáneo y/o evocado al nivel y/o por debajo del nivel neurológico de la LM manifestado durante las 8 semanas previas a la inclusión en el estudio. De forma específica el DN central se consideró como al nivel o por debajo conforme a ISCIPC (Bryce et al., 2009). Los sujetos sólo fueron reclutados en el estudio si estaban en un tratamiento estándar estable con fármacos antiepilépticos (Gabapentina o Pregabalina) o antidepresivos (Amitriptilina) durante las 2-4 semanas previas a la inclusión. Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban una lesión de la cola de caballo, daño cerebral asociado, DN periférico u otro tipo de dolor no relacionado con la LM (Finnerup, 2012).

El grupo LM-conDN incluyó 10 participantes (2 mujeres), con una media de edad de $41,7 \pm 3,2$ años, en el rango de 26-60 años. Los pacientes presentaban DN no evocado y/o evocado, al nivel y/o por debajo de la lesión diagnosticado conforme a los criterios ISCIPC, con una intensidad media semanal $\geq 4/10$ (ENE) y con una evolución del DN de al menos 8 semanas.

El grupo LM-sinDN incluyó 10 participantes (4 mujeres), media de edad $42,8 \pm 2,3$, rango 26-52 años, que no presentaban ningún tipo de dolor agudo o crónico.

El grupo de controles sanos consistió de 10 sujetos (2 mujeres) con una media de edad $38,5 \pm 2,3$, rango 28-48 años, que no presentaban síntomas de dolor o de afectación neurológica.

Sujetos del segundo estudio

La estimación del tamaño muestral del segundo estudio fue basada en el trabajo de Zunhammer M. y col., (2011) que indica que un número de 10 sujetos en cada grupo es suficiente para demostrar diferencias de modulación de la percepción termo-algésica mediante EMr cervical de alta y baja frecuencia.

En el segundo estudio participaron 30 voluntarios sanos (13 mujeres y 17 hombres) que fueron distribuidos en 3 grupos conforme a los protocolos de EMr cervical:

El grupo 1Hz EMr cervical incluyó 10 sujetos (4 mujeres), media de edad de $30,6 \pm 3,1$ años, rango 21-47 años;

El grupo 20Hz EMr cervical consistió de 10 sujetos (4 mujeres) con una media de edad de $29,9 \pm 2,4$ años, rango 21-47 años;

El grupo *sham* EMr cervical incluyó 10 sujetos (5 mujeres), media de edad de $31,0 \pm 2,3$ años, rango 21-44 años.

Sujetos del tercer estudio

Este estudio descriptivo incluyó 5 pacientes (3 mujeres) de 36-52 años de edad que presentaban LM incompleta dorsal ASIA B-D de etiología traumática y no traumática con el nivel neurológico de la lesión por debajo de T2 que se determinó conforme a la escala ASIA y la ISNCSCI (Kirshblum et al., 2012). Los pacientes expresaban DN no evocado y/o evocado al nivel y/o por debajo de la lesión, diagnosticado conforme a ISCIPC (Bryce et al., 2009), con una intensidad media semanal $\geq 4/10$ (ENE) y con una evolución del DN de al menos 8 semanas. Los sujetos sólo fueron reclutados en el estudio si estuvieron en un tratamiento estándar estable con fármacos antiepilépticos (Gabapentina o Pregabalina) o antidepresivos (Amitriptilina) durante las 2-4 semanas previas a la inclusión. Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban una

lesión de la cola del caballo, daño cerebral asociado u DN periférico u otro tipo de dolor no relacionado con la LM (Finnerup, 2012) o tenían contraindicaciones para la EMr relacionadas con la presencia de dispositivos electrónicos implantados o implantes metálicos a una distancia de menos de 20 cm del sitio de aplicación de la EMr y también las mujeres embarazadas o lactantes.

5.2 Diseño de los estudios

Estudio I

Para el desarrollo de este estudio descriptivo transversal todos los sujetos acudieron a 3 citas de 45 minutos, en 3 días distintos para la realización de las pruebas de exploración clínica, electrofisiológica y experimentales. En la primera cita los participantes fueron entrevistados mediante cuestionarios de evaluación del dolor (NPSI, BPI) y del estado psicológico (HADS, PCS). También, se exploró la percepción termoalgésica (UPC, UDC, UPF, UDF) en el dermatoma C6 del miembro superior dominante. En la segunda cita se realizó la evaluación funcional del sistema de MED mediante estudio de habituación/sumación temporal, MED mediante condicionamiento heterotópico nocivo y no nocivo. En la tercera cita se registraron los CHEPs y se evaluó el DEv desde el dermatoma C6 del miembro superior dominante.

Día 1	Día 2	Día 3
<p>NPSI</p> <p>BPI</p> <p>HADS</p> <p>PCS</p> <p>QST-termal</p>	<p>MODULACIÓN ENDÓGENA DEL DOLOR</p> <ul style="list-style-type: none"> - habituación/sumación temporal - MED con EC no doloroso - MED con EC doloroso 	<p>CHEPs</p> <p>DEv</p>

Figura 4. Representación del diseño del estudio I.

Estudio II

Este estudio intervencional consistió en la evaluación del efecto de una sesión de EMr activa (1Hz o 20Hz) o *sham* en la percepción termoalgésica y la funcionalidad de las fibras A delta nociceptivas. Para ello, se determinaron los umbrales de percepción termo-algésica (UPC, UDC, UPF, UDF), y se registraron los CHEPs y el DEv en los dermatomas V3, C6 y T10 (que corresponden a áreas sensitivas por encima, al nivel y por debajo del sitio de condicionamiento magnético), antes y después de una sesión de EMr activa (1Hz o 20Hz) o *sham*.



Figura 5. Representación del diseño del estudio II.

Estudio III

Este estudio intervencional consistió en 6 citas en días consecutivos en las que se realizaron: 5 sesiones de EMr cervical a 20Hz o *sham* (los días 1-5), pruebas de exploración clínica y electrofisiológica (1º día pre- y post-EMr, el 5º día post-EMr y el 5º día tras la última sesión de EMr).

En todos los participantes se realizó una evaluación del dolor neuropático mediante el NPSI y BPI y del estado psicológico mediante el HADS y PCS. Además, se determinaron los umbrales de percepción termoalgésica (UPC, UDC, UPF, UDF), se registraron los CHEPs y se evaluó el DEv sobre el dermatoma C6 (que corresponden a la área sensitiva por encima del nivel neurológico de lesión).

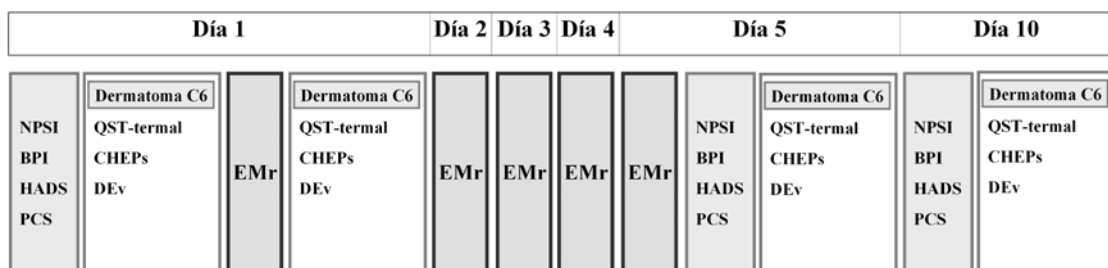


Figura 6. Representación esquemática del diseño del estudio III.

5.3 Equipos empleados y procedimientos

Equipos empleados en los estudios:

- El sistema de evaluación sensorial y del dolor (Pain and Sensory Evaluation System) (Serial Number: 23; Medoc, Ramat Yishai, Israel) previsto con una platina de Peltier de superficie de 572,5 mm² y controlado mediante un software (Version 2.4; Medoc, Ramat Yishai, Israel) se utilizó para: la exploración de los umbrales de percepción térmica y del dolor inducido por estímulos térmicos, la determinación del umbral p-3 y la generación del estímulo test en experimentos de condicionamiento heterotópico y también para generar estímulos de dolor por calor de contacto para registro de potenciales evocados;



Figura 7. Sistema de Evaluación Sensorial y del Dolor

- Equipo de estimulación magnética repetitiva (Magstim Rapid2, P/N 3012-00, S/N C0722, Magstim Company, Whitland, Wales, UK) conectado a una bobina en forma de “8” (PN: N9925-00, Magstim Company, Whitland, Wales, UK) la cual se usa para focalizar el campo magnético en los experimentos de EMr cervical de alta y baja frecuencia.



Figura 8. Equipo de estimulación magnética repetitiva

- Conversor de señal analógica a digital (PowerLab 16SP, Ref: SP1347, AD Instruments, Australia) con un software de registro (Scope Version 3.6.10, ADInstruments, Australia) y amplificador de señal (Dual Bio Amplifier, ADInstruments, Ref: ML135, Australia) empleados para la adquisición y análisis de los potenciales evocados;



Figura 9. Conversor de señal analógica a digital

- Baño de agua (30x 25 x 25cm) que contenían 15 l de agua para la generación del estímulo condicionantes doloroso (12°C) y estímulo condicionante neutro (33°C) en las pruebas de exploración del sistema modulación endógena del dolor.



Figura 10. Baños de agua

- Electrodo de aguja subdérmicos de 12,0 x 0,4 mm y calibre 27 (CareFusion, Germany, Ref: 019-409800) para el registro de los CHEPs;



Figura 11. Electrodo de aguja subdérmico

- Electrodo de plata/ cloruro de plata de superficie de Ø 9mm (Medium Electro Cap Center BV, 2420 AC Nieuwkoop, Netherlands) para el registro de la actividad muscular peri-ocular;



Figura 12. Electrodo de superficie

Evaluación funcional del sistema de modulación endógena del dolor

Consiste en 3 pruebas relacionadas entre sí que permiten estudiar los fenómenos de habituación/ sumación temporal, la modulación del dolor con condicionamiento heterotópico doloroso y la modulación del dolor con condicionamiento neutro (el equivalente *sham* del experimento previo) (Figura 13).

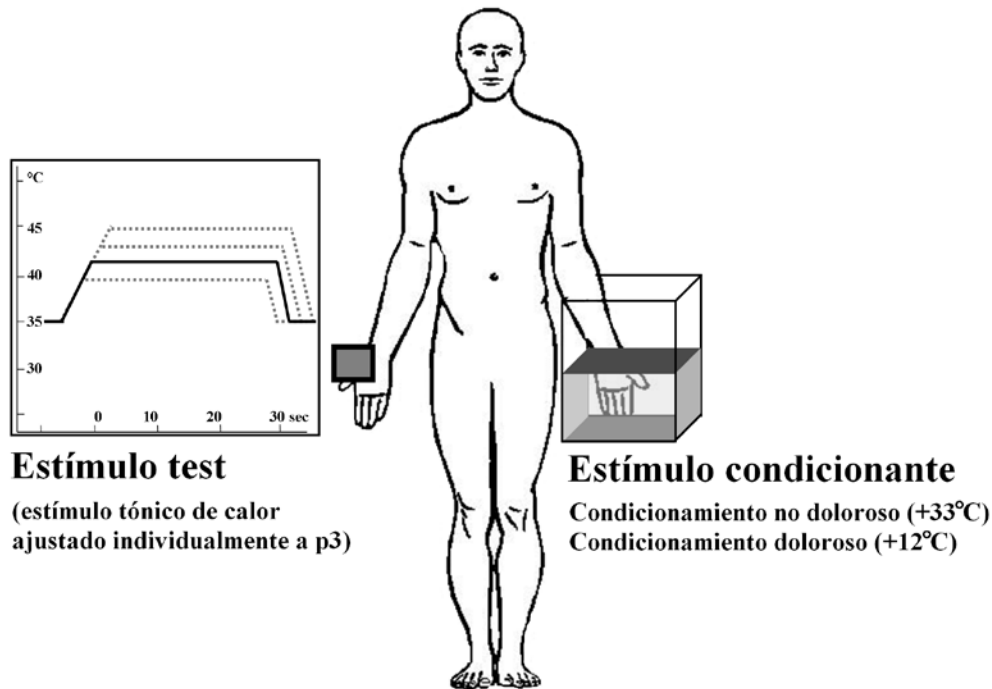


Figura 13. Representación de la aplicación del estímulo test a la temperatura individualizada (p3) y del estímulo condicionante heterotópico no doloroso (33°C) y doloroso (12°C).

El protocolo consiste en la realización de 3 experimentos, previa determinación individualizada del umbral del estímulo test. Para la determinación de la temperatura del estímulo test aplicado en los experimentos de modulación endógena del dolor se utilizó un estímulo de dolor inducido por calor tónico. Para asegurar las mismas condiciones experimentales la intensidad del ET se determinó de forma individualizada conforme al protocolo descrito por Granot (Granot et al., 2008). Por ello, sobre la eminencia tenar de la mano dominante de los participantes se aplicaron una serie de estímulos tónicos de calor de 7s de duración, intensidades variadas (39-49°C), con un ISI de 60s, velocidad de subida de temperatura de 1,0°C/s desde una temperatura de adaptación de 32,0°C.

Los sujetos tenían que evaluar la intensidad del dolor, al final de cada pulso de calor, aplicado conforme a la ENE de 0 a 10 donde “0” correspondía a una percepción de calor sin dolor y “10” a la intensidad máxima de dolor imaginable. Se aplicaron 3 pulsos de diferentes temperaturas para familiarizar a los participantes con la técnica, la sensación percibida y la evaluación del dolor.

Para la determinación del umbral del ET (p-3), que representa la temperatura a la que el ET aplicado durante 7s provoca una intensidad de dolor de 3/10 (ENE), se aplicaron varios estímulos de calor de diferentes temperaturas, empezando con 42°C. Dependiendo de la intensidad del dolor percibido se aplicaban otros estímulos de intensidad mayor o menor. Al identificar la temperatura que provoca dolor de una intensidad de 3/10 (ENE) siempre se aplicaban otros dos estímulos, uno con un 1 °C menos y otro con 1°C superior a la temperatura individualizada para confirmar que el umbral del ET corresponde a una sola temperatura. En el caso de que dos estímulos de temperaturas diferentes inducían la misma intensidad de dolor se elegía como umbral del ET la temperatura más alta.

-protocolo para la evaluación de la habituación y la sumación temporal del dolor inducido por calor tónico

Para la evaluación de la habituación y sumación temporal del dolor se aplicaban estímulos tónicos de calor de intensidad p-3 sin estímulo condicionante (EC). El estímulo de calor tónico se aplicaba sobre la superficie de la eminencia tenar de la mano dominante durante 30s a la temperatura determinada individualmente. Durante la aplicación del estímulo los sujetos tenían que valorar la intensidad del dolor a los 10, 20 y 30s (t1, t2, t3) tal como el nivel general de desagrado del estímulo conforme a la escala numérica (0-10).

- protocolo para la evaluación de la modulación endógena del dolor mediante condicionamiento heterotópico no doloroso

Para éste protocolo el ET y el EC se aplicaron de forma secuencial (primero el EC seguido por el ET), heterotópica, contralateral. Los sujetos tenían que sumergir la mano no dominante en el baño de agua a una temperatura neutra de 33°C durante 30s para inducir un condicionamiento no doloroso equivalente al *sham*. Durante la inmersión de la mano los participantes tenían que valorar la intensidad del dolor inducido por el

estímulo condicionante a los 10, 20 y 30s (t1, t2 y t3) conforme a la escala numérica (0-10). Después de la evaluación del dolor inducido por el EC a los 30s de inmersión los participantes retiraban la mano del baño de agua y tenían que cambiar la atención hacia la mano dominante donde se aplicaba inmediatamente el ET. En todos los sujetos se realizó una evaluación de la intensidad del dolor inducido por el ET a los 10, 20 y 30s (t1, t2 y t3) conforme a la escala numérica (0-10) y el nivel general de desagrado del ET y EC conforme a la escala numérica (0-10).

- protocolo para la evaluación de la modulación endógena del dolor mediante condicionamiento heterotópico doloroso

Para éste prueba el ET y el EC se aplicaron de forma similar a la prueba descrita anteriormente con la excepción de que la temperatura del EC era de +12°C para inducir una percepción de dolor. Los sujetos tenían que sumergir la mano no dominante en el baño de agua fría durante 30s y evaluar la intensidad del dolor inducido por el EC a los 10, 20 y 30s (t1, t2 y t3) conforme a la escala numérica (0-10). Después de la evaluación de la intensidad del dolor inducido por el EC a los 30s de inmersión los participantes retiraban la mano del baño de agua y tenían que fijar su atención hacia la mano dominante donde se aplicaba inmediatamente el ET. Se realizó la evaluación del dolor inducido por el ET a los 10, 20 y 30s (t1, t2 y t3) conforme a la escala numérica (0-10) y el nivel general de desagrado del ET y EC conforme a la escala numérica (0-10).

A todos los participantes en los experimentos de modulación endógena del dolor se les había explicado que podían retirar la mano si la intensidad del dolor experimental llegaba a intensidades altas que no se podían tolerar.

Estimulación magnética repetitiva espinal

Para la realización de los protocolos de EMr cervical en los estudios II y III se utilizó una intensidad sub-umbral de estimulación para asegurar una estimulación confortable y tolerable. La intensidad sub-umbral se determinó de forma individual y se consideró como tal la intensidad más alta de estimulación que no inducía actividad de la

musculatura paravertebral adyacente al sitio de máxima focalización magnética debajo de la bobina.

Durante todo el período de EMr los sujetos estaban posicionados en decúbito dorsal y la bobina de focalización del campo magnético se colocaba al nivel cervical C6-C7.

Se realizaron 3 protocolos distintos de EMr:

- la EMr a 1Hz que consistió en la aplicación de un tren continuo de 1500 pulsos/sesión;
- la EMr a 20Hz que consistió en la aplicación de 20 trenes de 5 segundos de duración con 100 pulsos/tren (un total de 2000 pulsos/sesión) y un ISI de 25s;
- la EMr *sham* que se realizó aplicando al nivel C6-C7 cervical una bobina Magstim Rapid² en forma de “8” no conectada al generador Magstim mientras que otra bobina conectada al Magstim y que producía el mismo ruido que en los protocolos de EMr activa se exponía a una distancia de 30 cm del cuerpo, fuera del campo visual del paciente.

5.4 Recogida de datos

Escala de la Asociación Americana de Lesión Medular (American Spinal Injury Association; ASIA Scale)

La Asociación Americana de Lesión Medular recomienda la escala ASIA (Anexo V) como estándar internacional para la clasificación neurológica, clínica y funcional de la LM (Kirshblum et al., 2012).

La escala de ASIA define los siguientes 5 tipos de lesión medular: A.- Lesión completa sensitivo-motora; B.- Lesión incompleta sensitiva, completa motora; C.- Lesión incompleta sensitivo-motora no útil; D.- Lesión incompleta sensitivo-motora útil; E.- Normal. Funciones sensitivo-motoras recuperadas completamente;

Inventario de síntomas de dolor neuropático (Neuropathic Pain Symptom Inventory; NPSI)

El NPSI (versión española validada; Anexo VI) (Villoria et al., 2011) fue utilizado con el fin de evaluar de forma más específica el DN evocado, no evocado y los síntomas de parestesia/disestesia en pacientes con LM. El cuestionario incluye preguntas referentes a

la intensidad de los síntomas (o dolor) con una puntuación de “0” a “10” donde “0” corresponde a la ausencia del síntoma y “10” a la intensidad máxima imaginable del síntoma. Además, incluye dos ítems para la evaluación de la duración y la frecuencia de los síntomas (o dolor) en las 24 horas previas a la entrevista.

El Breve inventario del dolor (Brief Pain Inventory; BPI).

El BPI (versión española validada; Anexo VII) (Badia et al., 2003) es un cuestionario de fácil comprensión, un instrumento multidimensional de valoración del DN que proporciona información sobre la “severidad del dolor” y la “interferencia del dolor” en la actividad general, estado de ánimo, capacidad de caminar, trabajo normal, relación con otras personas, sueño y capacidad de diversión durante la semana previa a la entrevista. Los ítems proporcionan dos puntuaciones que resumen cada dimensión en una escala de 0 a 10 (0- no hay síntomas o los síntomas no interfieren en las actividades y 10 para la intensidad máxima de severidad o de interferencia en las actividades diarias).

Escala de depresión y ansiedad hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)

La HADS (versión española validada; Anexo VIII) (Herrero et al., 2003) es un instrumento de autovaloración que permite detectar trastornos de ansiedad y depresión en un medio hospitalario no psiquiátrico. Este breve cuestionario consta de dos subescalas de 7 ítems intercalados. Está estructurada como una escala de tipo Likert de 3 puntos en donde los pacientes tienen que identificar las descripciones que mejor corresponden a los sentimientos que han experimentado durante la última semana. La subescala de depresión está centrada en el concepto de anhedonia como síntoma nuclear de este cuadro clínico y que diferencia primordialmente la ansiedad de la depresión. La puntuación de cada una de las subescalas comprendida entre 8 y 10 indica un caso dudoso de ansiedad o depresión mientras que una puntuación superior a 11 puntos reflejan un caso cierto de depresión o ansiedad (Herrero et al., 2003; Snaith y Zigmond, 1986).

El cuestionario de catastrofismo ante el dolor (Pain Catastrophizings Scale; PCS)

El PCS (versión española validada; Anexo IX) (Rodríguez Franco et al., 2004) es una escala herramienta de 13 ítems que evalúa la respuesta emocional-cognitiva relacionada con el dolor. Los sujetos toman como referencia sus experiencias dolorosas pasadas e indican el grado en el cual experimentaban cada uno de los 13 pensamientos o sentimientos en una escala Likert de 6 puntos (0-nunca y 6-siempre) distribuidas en 3 subescalas: (a) rumiación (la preocupación constante y la incapacidad de inhibir pensamientos relacionados con el dolor); (b) magnificación (la exageración de lo desagradable de las situaciones de dolor y las expectativas de consecuencias negativas), y (c) desesperación (la incapacidad frente a situaciones dolorosas). Las puntuaciones bajas indican escaso catastrofismo y los valores altos - elevado catastrofismo.

Evaluación cuantitativa sensorial de la percepción térmica (Thermal Quantitative Sensory Testing; T-QST)

T-QST se realizó en todos los sujetos en sedestación, a una temperatura ambiental confortable de 22-23°C. Los umbrales de percepción y de dolor al calor y también los umbrales de percepción y de dolor al frío se determinaron en los puntos clave de los dermatomas estudiados conforme a los puntos ASIA de exploración sensitiva (Kirshblum et al., 2012) utilizando el método de los límites (Rolke et al., 2006). Los estímulos térmicos se emitían desde una temperatura de adaptación de 32°C y velocidad de calentamiento/ enfriamiento de 1,0°C/s a un ISI mínimo de 4-6 segundos entre cada dos estímulos. Los límites de seguridad térmica se fijaron en 0,0°C y 50,5°C. Los participantes recibieron instrucciones para apretar el botón de control de temperatura en cuanto percibían el primer cambio de temperatura (que correspondía al UPC y UPF) y también cuando el estímulo térmico empezaba a ser doloroso (que correspondía al UDC y UDF). Los sujetos estaban cegados del monitor de control de los cambios de temperatura y no había ningún tipo de señal asociado al cambio de temperatura.

Registro de potenciales evocados por calor de contact (Contact Heat Evoked Potentials; CHEPs) y exploración del dolor evocado (DEv)

El registro de CHEPs y la evaluación del DEv se realizaron en todos los sujetos en una posición relajada en un ambiente con temperatura confortable de 22-23°C. Los

potenciales han sido evocados mediante aplicación de pulsos de calor sobre el dermatoma explorado desde una temperatura de adaptación de 39,0°C, controlada de forma activa, a una temperatura de 51,0°C, con incremento rápido 70°C/s y un ISI mínimo de 30s (Kramer et al., 2011). Los CHEPs se registraron con electrodos de aguja subdérmicos en los puntos Cz y Fz cerebrales, acorde al sistema internacional 10–20 (Binnie, 1982). El termodo se aplicaba de forma manual sobre el dermatoma estudiado y se retiraba después de haber aplicado el estímulo para evitar el calentamiento de los tejidos. Los sujetos fueron instruidos mantener los ojos cerrados en una posición fija, neutra, por lo menos 2 s después de haber percibido el estímulo, y luego valorar la sensación de dolor que les ha inducido cada estímulo aplicado (DEv) en una escala de 0 a 10.

La posible contaminación de los CHEPs por la actividad de la musculatura periorbital fue controlada mediante registros EMG de la musculatura peri-ocular concomitantes con electrodos de superficie colocando el electrodo activo sobre la piel del parpado inferior, en el sitio de proyección de la línea media del vientre del músculo orbicularis oris y el electrodo de referencia colocado 3 cm mas lateral.

Con el equipo de conversión analógica-digital de datos se registró la actividad bioeléctrica cerebral durante 1000ms desde el inicio de la estimulación térmica controlada de forma computerizada mediante pulsos TTL que determinaban el inicio de los registros.

En todos los sujetos se aplicaron dos pulsos de calor sin registrar para familiarizarlos con la técnica, la sensación de dolor inducida y para aprender a evaluar el DEv. Las ondas N2 y P2 se detectaron visualmente en cada registro y se determinaron la amplitud N2/P2 pico-a-pico, la latencia de las ondas N2 y P2.

5.5 Análisis de datos

Variables

La mayoría de las herramientas de evaluación utilizadas en los estudios han proporcionado variables de forma directa. No obstante, se calcularon una serie de variables indirectas:

- la magnitud de modulación del dolor inducido por calor tónico en cada experimento de MED fue calculado restando el valor de la intensidad del dolor percibido en t3 del valor de la intensidad del dolor percibido en t1;
- el efecto neto de MED se ha calculado restando el valor de la intensidad del dolor percibido en el experimento de MED con EC doloroso del valor de la intensidad del dolor percibido en el experimento de MED con EC no doloroso. En consecuencia, los valores negativos reflejan un efecto de MED inhibidora mientras que los valores positivos representan un efecto de MED facilitador;
- el valor global del efecto neto MED se calculó como promedio del efecto neto MED en t1, t2 y t3;
- el ratio de habituación de los CHEPs se calculó individualmente como porcentaje de la amplitud N2/P2 pico-a-pico del último potencial evocado respecto al primer potencial registrado. Por lo tanto, los valores porcentuales más bajos corresponden a mayor habituación de CHEP y viceversa;
- el ratio de habituación del DEv se calculó individualmente como porcentaje de la intensidad del DEv por el último estímulo de calor de contacto respecto a la intensidad del DEv por el primer estímulo. Los valores porcentuales más bajos corresponden a mayor habituación del DEv y viceversa.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con dos *software* comerciales (SPSS, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA y SigmaStat for Windows, Version 3.5, Systat Software Inc., USA) aplicando las siguientes pruebas:

- 1) Estudio de distribución de variables: test Kolmogorov-Smirnov;
- 2) Comparación de variables paramétricas:
 - prueba T de Student para comparaciones de medias

- ANOVA para el análisis de varianzas con test post hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples;
- 3) Comparación de variables no paramétricas:
 - prueba Mann-Whitney para datos no pareados
 - prueba de Wilcoxon para datos apareados;
- 4) Pruebas de correlación simple
 - prueba de Spearmann;

Para la comparación de la modulación del dolor inducido por calor tónico entre los tres grupos experimentales durante paradigmas similares en el estudio I se aplicó un ANOVA de dos factores: factor “grupo” (niveles: sinLM, LM-sinDN, LM-conDN) y factor “tiempo” (niveles: 10s, 20s, 30s). Adicionalmente, se realizó un análisis intragrupal de la variabilidad de la modulación del dolor inducido por calor tónico sin y con aplicación de condicionamiento heterotópico utilizando un ANOVA de dos factores: factor “paradigma” (niveles: sinEC, EC a 33°C, EC a 12°C) y factor “tiempo” (niveles: 10s, 20s, 30s).

Para revelar las diferencias estadísticas entre los cambios en los umbrales de percepción termoalgésica, intensidad del DEv y los parámetros de los CHEPs entre los dermatomas tras la estimulación no invasiva en el estudio II se utilizó el ANOVA de dos factores: el factor "protocolo EMr" (*sham*, 1Hz y 20Hz) y el factor "dermatoma" (V3, C6, T10).

Para la comparación de las variables procedentes de diferentes dermatomas en el estudio II se realizó una transformación Z de cada variable individual aplicando la formula descrita por Rolke y col., (2006).

$$Z\text{-score} = (X_{\text{individual}} - \text{Promedio}_{\text{pre-estimulación de todos los sujetos}}) / \text{DE}_{\text{pre-estimulación de todos los sujetos}}$$

Las variables paramétricas están presentadas como promedios y el error estándar (SE) mientras que las variables no paramétricas están representadas como medianas y los valores del percentil 25 y 75.

En todos los estudios el valor “p”<0,05 ha sido considerado estadísticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados del estudio I

Características demográficas y clínicas de los pacientes con lesión medular

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes con LM-sinDN (Tabla 2 y 4) y LM-conDN (Tabla 3 y 4) del primer estudio están descritos detalladamente.

No se han evidenciado diferencias significativas entre la media de edad de los sujetos en cada grupo ($p=0,58$; ANOVA, Tabla 4) o del tiempo tras la LM en los grupos LM-sinDN (5,0; 2,0-8,0 meses) y LM-conDN (6,5; 5,0-36,0 meses) ($p=0,17$; test Mann-Whitney).

Los pacientes del grupo LM-conDN presentaban dolor no-evocado al nivel ($n=3$), por debajo del nivel ($n=5$) o ambos ($n=2$) (Tabla 3). El tiempo de evolución del DN tras la lesión era de 5.5 (3,0-28,0) meses en el momento de inclusión en el estudio. La intensidad media del DN no-evocado al nivel y por debajo de la lesión era de $6,3 \pm 0,3$ (ENE) (Tabla 3).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los sujetos con LM-sinDN.

Número sujeto	Edad (años)	Sexo (M/H)	ASIA (A-D)	Niv. Neurol. LM	Etiología (Tr/No-Tr)	Tiempo evol. LM (meses)
1	44	M	D	T6	No-Tr	2
2	41	H	A	T 4	Tr	8
3	39	H	A	T 10	No-Tr	5
4	47	H	A	T 12	Tr	5
5	50	H	A	T 3	Tr	10
6	48	M	A	T 12	Tr	5
7	39	H	A	L 1	Tr	2
8	42	M	A	T 5	No-Tr	2
9	26	H	C	T 2	Tr	10
10	52	M	C	T 12	Tr	6

Niv. Neurol.: Nivel neurológico; T: Torácico; L: Lumbar; Tr: Traumático; Tiempo evol.: Tiempo de evolución.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los sujetos con LM-conDN.

Número sujeto	Edad (años)	Sexo (M/H)	ASIA (A-D)	Niv. Neur. LM	Etiol. (Tr/No-Tr)	Tiempo evol. LM (meses)	Tiempo evol. DN (meses)	Intens. seman. del DN al niv./debajo (ENE)	Intens. actual del DN alniv./debajo (ENE)
11	40	H	D	T 10	Tr	5	4	7/0	7/0
12	41	M	B	T 4	Tr	42	38	5/7	5/5
13	60	M	B	T 6	No-Tr	7	5	7/0	9/0
14	37	H	A	T 12	Tr	36	35	0/6	0/5
15	28	H	A	T 10	Tr	6	6	6/6	6/7
16	52	H	B	T 5	Tr	90	70	0/7	0/3
17	42	H	C	T 9	Tr	14	10	0/5	0/0
18	26	H	A	T 12	Tr	4,5	2,5	0/5	0/5
19	46	H	B	T 8	No-Tr	2,5	2,5	6/0	5/0
20	45	M	A	T 12	No-Tr	5	2,5	0/7	0/8

Niv. Neurol.: Nivel neurológico de la LM; T: Torácico; L: Lumbar; Tr: Traumático; Tiempo evol.: Tiempo de evolución; Intens. seman.: Intensidad semanal; Intens. actual.: Intensidad actual.

Los pacientes presentaban DN de tipos e intensidades variadas: no-evocado continuo (16,3/40), no-evocado paroxístico (9,9/20), evocado (6,8/30) y disestesia-parestesia (11,1/20) conforme al NPSI (Tabla 3). La severidad del DN era de 23,8/ 40 y con una interferencia 43/80 conforme al BPI (Tabla 3). Dos pacientes presentaban alodinia al frío y otros tres pacientes presentaban alodinia a estímulos mecánicos y al frío.

Los sujetos del grupo LM-conDN tenían mayor puntuación en la subescala de desesperación del PSC comparado con los sujetos sanos ($p=0,045$; ANOVA, Tabla 4) pero no se han identificado diferencias entre grupos respecto a la puntuación de ansiedad o depresión conforme a la HADS (Tabla 4).

Las variables del QST (UPC, UPF, UDC y UDF) medidas en el dermatoma C6 eran similares entre los tres grupos de estudio (Tabla 4), incluso del umbral p-3 del estímulo test. Además, la comparación de los parámetros de los CHEPs, el ratio de habituación de los potenciales evocados y de la intensidad del DEv en el dermatoma C6 no ha evidenciado diferencias significativas entre los tres grupos del estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Información referente al estado de ánimo, la evaluación sensorial térmica cuantitativa, los potenciales evocados por calor de contacto y la modulación del dolor mediante condicionamiento heterotópico en los grupos experimentales LM-conDN, LM-sinDN y sujetos sinLM.

Categoría	Grupo sin LM	Grupo LM sinDN	Grupo LM conDN	Valor p
Edad (años)	38,5±2,3	42,8±2,3	41,7±3,2	0,6
Sexo (M/H)	2/8	4/6	2/8	0,5
HADS-A (0-21)	5 (3-6)	2,5 (1-5)	7 (4-11)	0,1
HADS-D (0-21)	0,5 (0-4)	3,5 (2-5)	5,5 (0-8)	0,25
PCS (0-36)	4,8±0,6	8,0±2,4	13,4±2,3*	0,05
UPC (°C)	34,1±0,1	34,7±0,4	34,5±0,3	0,5
UDC (°C)	44,2±0,7	44,4±0,9	45,4±0,7	0,3
UPF(°C)	30,4±0,2	30,2±0,2	30,1±0,3	0,8
UDF (°C)	13,2±2,9	12,3±2,5	8,9±2,5	0,6
Amplitud N2/P2 de los CHERP (µV)	26,9±3,4	26,2±2,3	27,1±3,2	0,9
Latencia onda N2 (ms)	309±9	336±13	349±13	0,07
Latencia onda P2 (ms)	397±10	411±15	425±16	0,4
Ratio de habituación de los CHERP (%)	78,2±5,2	75,0±6,3	74,7±3,8	0,9
Intensidad del DEv (0-10, ENE)	3,7±0,6	3,7±0,6	3,6±0,6	0,9
Ratio de habituación del DEv (%)	68,5±8,1	57,4±9,6	71,6±9,6	0,5
Umbral p3 (°C)	42,0±0,6	42,4±0,3	42,7 ±0,7	0,7
Intensidad media del dolor inducido por el ET (0-10, ENE)	2,8±0,4	3,7±0,4	4,6±0,6*	0,03
Intensidad media de desagrado del ET (0-10, ENE)	2 (1-3)	3 (2-3)	4(2-5)	0,28
Intensidad máxima del dolor inducido por el EC de 33°C (0-10, ENE)	0±0	0±0	0±0	1,0
Intensidad máxima del dolor inducido por el EC de 12°C (0-10, ENE)	5,2±0,7	4,5±0,7	6,3±0,6	0,25
Intensidad media de desagrado del estímulo condicionante (0-10, ENE)	5 (2-6)	4,5(1,5-5)	6 (5-7)	0,29
10-30s MED neta (%)	-29,7±9,7	-19,6±7,0	1,1±8,0*	0,04

Los datos paramétricos están representados como media ± error estándar. Los datos no paramétricos están representados como medianas y los percentiles 25%-75%.

*ANOVA de una vía con el test de Bonferroni para el análisis post hoc (versus el grupo de sujetos sin LM).

Características de la habituación al estímulo test, estímulo condicionante y de los potenciales evocados

El ANOVA de dos vías de la modulación del estímulo de dolor inducido por calor tónico ha evidenciado diferencias significativas entre el grupo sano y los dos grupos de sujetos con LM ($p=0,001$; ANOVA) relacionado con el factor tiempo ($p=0,002$; ANOVA).

La intensidad del dolor inducido por calor tónico en el grupo de sujetos sanos subió a $3,5 \pm 0,3$ a los 10s y luego bajó a $2,8 \pm 0,4$ (20s) y $2,2 \pm 0,5$ (30s) mostrando una respuesta de habituación significativa (10s vs 30s; $p=0,003$) mientras que en los grupos de pacientes se ha observado un incremento de la intensidad del dolor inducido por calor tónico de $3,8 \pm 0,3$ (10s) a $3,6 \pm 0,5$ (30s) en el grupo LM-sinDN y de $4,2 \pm 0,4$ (10s) a $4,9 \pm 0,8$ (30s) en el grupo LM-conDN. Aunque no se ha observado un efecto claro de sumación temporal en el grupo LM-conDN los sujetos de este grupo presentaron un incremento significativo de la intensidad del dolor inducido por calor tónico a los 20s ($p<0,05$; test de Bonferroni) y 30s ($p<0,001$; test de Bonferroni) comparado con el grupo de sujetos sanos (Fig. 14A). Además, aunque el promedio del umbral p-3 no era diferente entre los tres grupos (Tabla 4), este correlacionaba de forma significativa con el UDC en los sujetos sanos ($\rho=0,84$; $p<0,001$) y en el grupo LM-conDN ($\rho=0,51$; $p=0,01$) pero no en el grupo LM-sinDN ($\rho=-0,21$; $p=0,52$).

La intensidad máxima del dolor inducido por el estímulo condicionante de 12°C (a los 30s) fue mayor de 5/10 (ENE) en todos los grupos (Tabla 4). La intensidad media del EC a 12°C fue mayor en el grupo LM-conDN ($7,5 \pm 0,6$) aunque estadísticamente no significativo comparado con el grupo LM-sinDN ($5,7 \pm 0,7$) y control ($6,3 \pm 0,8$) (Tabla 4 y Fig. 14B).

Además, el incremento en la intensidad del dolor inducido por el EC 12°C a los 30s tras la inmersión en el baño de agua fría fue significativo en todos los grupos de manera similar ($p<0,001$) (Fig. 14B), mostrando una sumación temporal del dolor. No obstante, aunque se evidenciaron diferencias de intensidad del dolor inducido por el EC 12°C entre grupos ($p=0,02$; ANOVA) relacionadas con el factor tiempo ($p=0,002$; ANOVA), el análisis post-hoc no reveló diferencias entre la intensidad del EC 12°C a los 10, 20 o 30s de aplicación ($p>0,05$; test de Bonferroni).

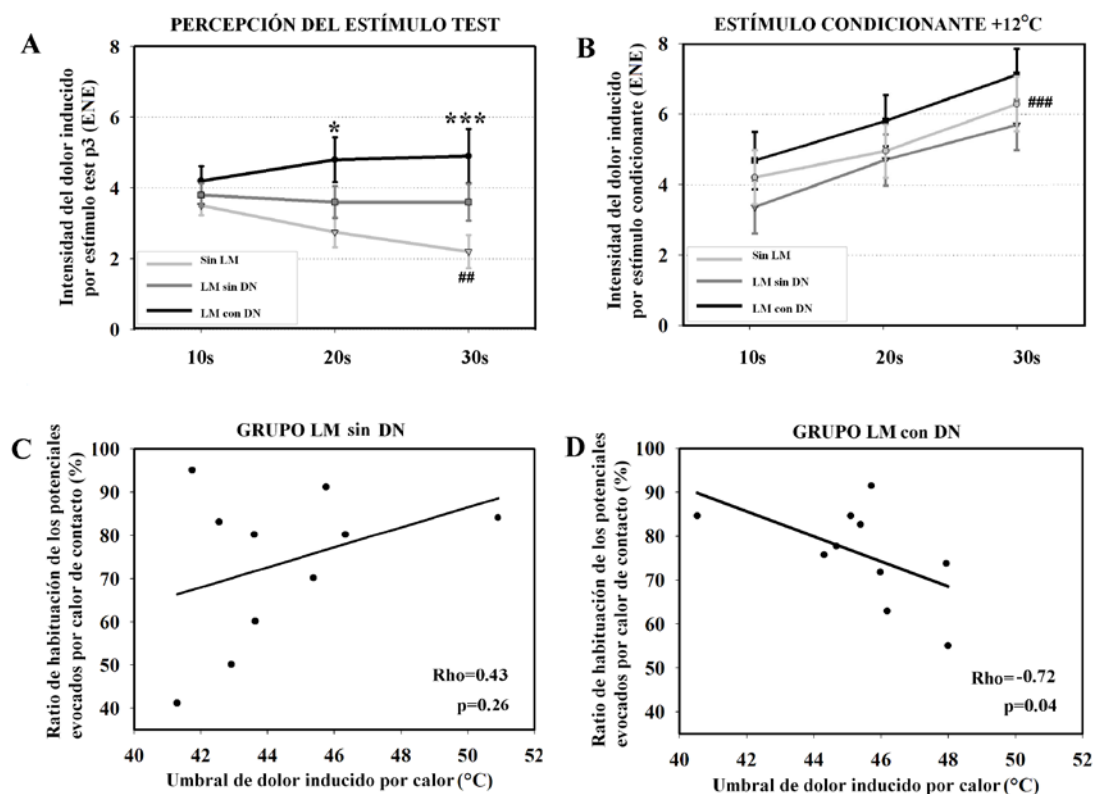


Figura 14. Diferentes patrones de modulación del dolor dependientes de la modalidad de estimulación y su relación con los parámetros clínicos y electrofisiológicos.

(A) La aplicación de estímulos de calor tónico sin condicionamiento determina una respuesta de habituación en sujetos sinLM (t1 vs t3; $###p=0,003$) con una disminución significativa de la intensidad del dolor a t2 ($*p<0,05$; test de Bonferroni) y t3 ($***p<0,001$; test de Bonferroni) comparado con el grupo LM-conDN. (B) La aplicación de estímulos tónicos de frío determinaron una sensación intensa de dolor que incremento significativamente en todos los grupos (t1 vs t3; $###p<0,001$). (C) El UDC correlacionó significativamente con el ratio de habituación de los CHEPs ($\rho=-0,72$; $p=0,04$) en el grupo LM-conDN lo que refleja fenómenos de sensibilización central pero (D) no en el grupo LM-sinDN ($\rho=0,43$; $p=0,26$).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a la amplitud N2/P2 de los CHEPs ($p=0,9$; ANOVA), el ratio de habituación de los CHEPs ($p=0,9$; ANOVA), la intensidad del DEv ($p=0,9$; ANOVA) o el ratio de habituación del DEv ($p=0,5$; ANOVA) (Tabla 4). Sin embargo, la amplitud N2/P2 de los CHEP correlacionaba con la intensidad del DEv en el grupo de sujetos sanos ($\rho=0,69$; $p=0,02$) y LM-sinDN

($\rho=0,80$; $p=0,004$), pero no en el grupo LM-conDN ($\rho=0,40$; $p=0,24$). También, los valores más altos del UDC en el dermatoma C6 correlacionaban con el ratio de habituación de los CHEPs en el grupo LM-conDN ($\rho=-0,72$; $p=0,04$; Fig. 14D) pero no el grupo LM-sinDN ($\rho=0,43$; $p=0,26$; Fig. 14C) o en el grupo de controles sanos ($\rho=0,40$; $p=0,30$). Además, el ratio de habituación de los CHEP no fue afectada por la ansiedad ($\rho = 0,22$; $p = 0,58$), la depresión ($\rho = 0,16$; $p = 0,68$) o el catastrofismo ante el dolor ($\rho = 0,26$; $p = 0,51$) en el grupo LM-conDN.

Modulación del dolor mediante condicionamiento heterotópico

El EC a 12°C fue percibido como doloroso y desagradable en todos los grupos experimentales (Fig. 14B y Tabla 4). El efecto del estímulo condicionante heterotópico de 33°C en la modulación del estímulo de dolor inducido por calor tónico fue similar a la modulación del estímulo test sin condicionamiento (Fig. 15A,B,C). Sin embargo, el condicionamiento heterotópico mediante un estímulo heterotópico de 12°C mostró diferencias significativas de modulación del estímulo de dolor inducido por calor tónico en el grupo de sujetos sanos (Fig. 15A) y LM-sinDN (Fig. 15B) pero no en los sujetos con LM-conDN (Fig. 15C) relacionados con el factor grupo ($p=0,001$; ANOVA) y tiempo ($p=0,01$; ANOVA). En el grupo control se observaron distintos fenómenos de modulación del estímulo de dolor inducido por calor tónico debidos a los tres paradigmas experimentales ($p<0.0001$; ANOVA, Fig. 15A). La inhibición del ET mediante EC a 12°C fue significativa en el grupo de controles sanos con valores de reducción a $2,2\pm0,3$ (10s), $1,8\pm0,3$ (20s) y $1,3\pm0,4$ (30s) comparado con el nivel de modulación del dolor inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 33 °C (test de Bonferroni, ver Fig. 15A). Se observaron efectos similares en el grupo LM-sinDN en los tres paradigmas experimentales ($p<0,001$; ANOVA, Fig. 15B). El decremento del dolor inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 12°C fue a $3,0\pm0,4$ (10s), $2,8\pm0,4$ (20s) y $2,8\pm0,5$ (30s) comparado con los efectos de modulación del ET mediante EC a 33°C (Fig. 15B). Al contrario, en el grupo LM-conDN no hubo evidencias de modulación del dolor inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 12°C confirmado por el ANOVA con el factor paradigma ($p=0,9$) y tiempo ($p=0,8$) sin interacción entre ellos ($p=0,9$; Fig. 15C).

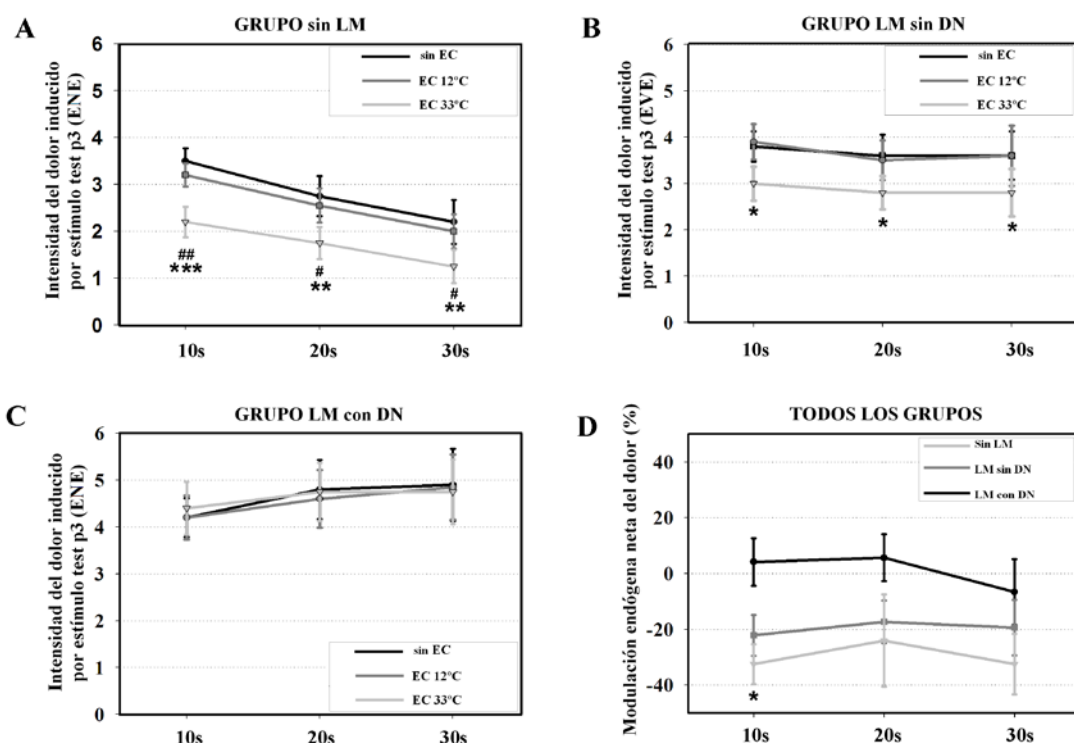


Figura 15. Representación de la variabilidad intragrupal de la modulación del dolor inducido por estímulos de calor tónico en experimentos sin y con aplicación de estímulos.

(A) Observe la reducción significativa del dolor inducido por calor tónico tras la aplicación del EC de 12°C a 10 (** $p < 0,001$), 20s (** $p < 0,01$) y 30s (** $p < 0,01$) comparado con la modulación del dolor en experimentos sin EC o con EC a 33°C a 10s (## $p < 0,01$), 20s (# $p < 0,05$), 30s (## $p < 0,05$), (B) El grupo LM-sinDN tuvo un patrón de modulación del dolor similar, con decremento de la intensidad del dolor inducido por calor tónico a 10s (* $p < 0,05$), 20s (* $p < 0,05$) y 30s (* $p < 0,05$) en experimentos de modulación nociceptiva con EC a 12°C comparado con los cambios de la intensidad del dolor en experimentos sin EC y también con los experimentos con aplicación de EC a 33°C a 10s (# $p < 0,05$), 20s (# $p < 0,05$), 30s (# $p < 0,05$). (C) No se observó modulación del dolor inducido por calor tónico en el grupo LM-conDN. (D) El valor neto de MED (%) fue significativamente más evidenciado en el grupo de sujetos sanos (* $p = 0,04$; test de Bonferroni) a 10s pero no en el grupo LM-sinDN ($p = 0,27$; test de Bonferroni) comparado con el grupo LM-conDN.

El análisis post-hoc del efecto de modulación del ET bajo condicionamiento de 12°C en los 3 momentos (t1, t2, t3) entre grupos evidenció un efecto de modulación inhibitoria a

los 10s ($p<0,01$), 20s ($p<0,001$) y 30s ($p<0,001$) en el grupo de sujetos sanos (Fig. 15A) y a los 20s ($p<0,05$) y 30s ($p<0,05$) en el grupo LM-sinDN (Fig. 15B) comparado con los valores del modulación del dolor bajo condicionamiento 12°C en el grupo LM-conDN (Fig. 15C). No obstante, la magnitud de decremento del dolor inducido por calor tónico en este paradigma no dependía de la intensidad del dolor inducido por el EC 12°C puesto que no correlacionaban entre sí en los grupos de controles sanos ($\rho=0,58$; $p=0,07$), LM-sinDN ($\rho=0,22$; $p=0,51$) o LM-conDN ($\rho=0,14$; $p=0,07$),

La comparación del valor global del efecto neto de MED mostró diferencia significativas entre grupos ($p<0,001$) reflejada por el decremento marcado en el grupo de sujetos sanos ($-29,7\pm 9,7\%$, $p=0,04$; test de Bonferroni), pero no en el grupo LM-sinDN ($-19,6\pm 7,0\%$, $p=0,27$; test de Bonferroni) comparado con el grupo LM-conDN ($1,1\pm 8,0\%$, Tabla 4). No obstante, el valor neto de la MED a los 10s de aplicación del dolor inducido por calor tónico bajo condicionamiento 12°C fue estadísticamente significativo para el grupo de controles sanos ($p<0,05$) y LM-sinDN ($p<0,05$) comparado con el grupo LM-conDN (Fig. 15D).

El efecto neto de MED correlacionaba con la puntuación del PSC en el grupo de sujetos sanos ($\rho= -0,66$; $p=0,05$), pero no en el grupo LM-sinDN ($\rho=0,41$; $p=0,21$) o LM-conDN ($\rho= -0,31$; $p=0,36$).

La correlación entre la modulación endógena del dolor y la amplitud N2/P2 de los potenciales evocados por calor de contacto

La amplitud N2/P2 de los CHEPs era diferente incluso entre sujetos del mismo grupo (Fig. 16A y B). Se determinó una correlación significativa entre la amplitud N2/P2 de los CHEPs y el efecto neto de MED en el grupo LM-conDN ($\rho=0,80$; $p=0,02$; Fig. 16D) pero no en el grupo LM-sinDN ($\rho=0,30$; $p=0,38$; Fig. 16C).

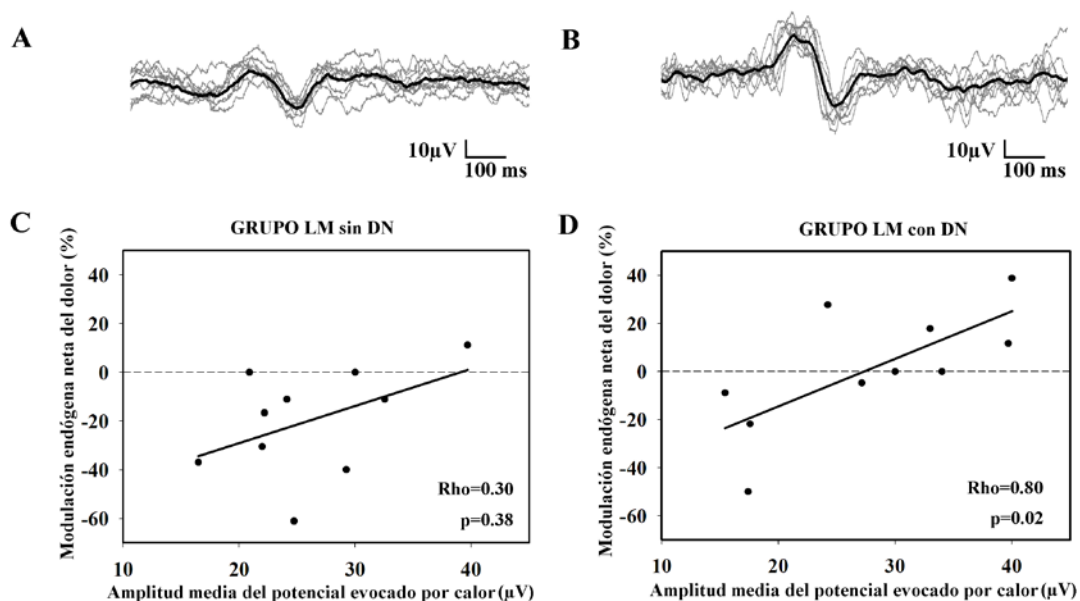


Figura 16. Representación de la modulación diferencial del dolor mediante potenciales evocados por calor de contacto.

Muestra de CHEPs representativos de dos pacientes con LM-conDN con respuesta (A) inhibitoria y (B) facilitadora de MED. La correlación entre la MED neta (%) y la amplitud N2/P2 de los CHEPs fue (C) positiva en el grupo LM-sinDN ($\rho=0.30$; $p=0.38$) pero (D) estadísticamente significativa solo en sujetos con LM-conDN ($\rho=0.80$; $p=0.02$).

De forma similar, la intensidad del DEv correlacionaba con el efecto neto de MED en el grupo LM-conDN ($\rho=0.80$; $p=0.007$; Fig. 17B) pero no en el grupo LM-sinDN ($\rho=-0.20$; $p=0.57$; Fig. 17A). Sin embargo, la correlación entre el efecto neto de MED y la amplitud de los CHEPs ($\rho=0.01$; $p=0.97$) o la intensidad del DEv ($\rho=0.14$; $p=0.78$) no eran significativas en el grupo de sujetos sanos. Además, la correlación entre la MED neta y la edad de los participantes no fue significativa en el grupo de sujetos sanos ($\rho = 0.127$ $p = 0.7$), LM-sinDN ($\rho = -0.39$ $p = 0.24$) o en el grupo LM-conDN ($\rho = 0.47$ $p = 0.15$).

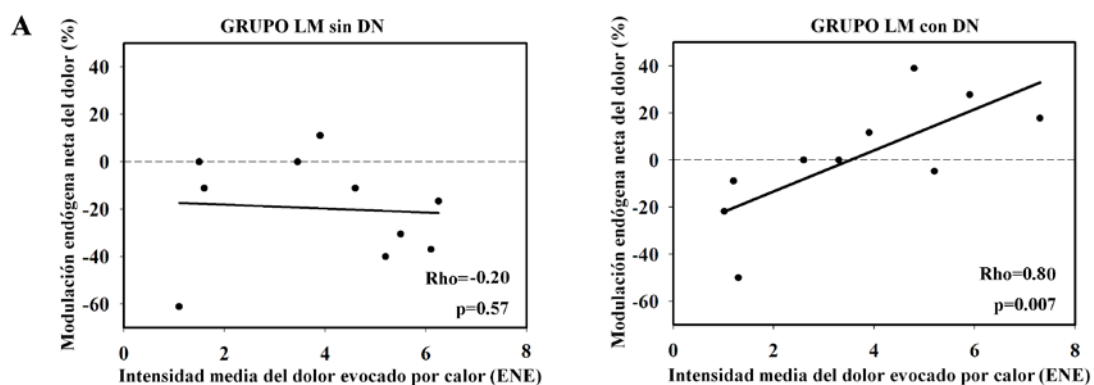


Figura 17. Representación de la modulación diferencial de la nocicepción mediante el dolor evocado por calor de contacto.

La correlación entre la MED neta (%) y la intensidad del DEv fue (A) estadísticamente no-significativa en el grupo de pacientes sin dolor ($\rho = -0.20$; $p = 0.57$) pero (B) marcada en el grupo de pacientes con dolor neuropático ($\rho = 0.80$; $p = 0.007$) sugiriendo una modulación facilitadora del DEv en este grupo.

Un análisis detallado de la correlación entre el efecto neto de MED durante los 30s de aplicación del ET y la amplitud N2/P2 de los CHEPs evidenció una mayor correlación entre estas variables a ($\rho = 0.73$; $p = 0.02$) a los 20s de aplicación del ET. En cambio, la correlación entre el efecto neto de MED durante los 30s de aplicación del ET y la intensidad del DEv destacó una correlación significativa entre las dos variables a los 10s ($\rho = 0.76$; $p = 0.009$) y 30s ($\rho = 0.08$; $p < 0.001$) tras la aplicación del estímulo test. Estos datos sugieren que el cálculo del valor global de MED neta es más informativo.

Tras el condicionamiento heterotópico a 12°C los pacientes con LM de ambos grupos (con y sin DN) mostraron respuestas de MED inhibitoria (LM-sinDN=7; 3 mujeres; LM-conDN=4; 0 mujeres) y MED facilitadora (LM-sinDN=1, 1 mujer, LM-conDN=4; 2 mujeres). En los sujetos femeninos del grupo LM-conDN se calcularon unos valores medios de 17.7% (# 3) y 38.8% de MED facilitadora (# 10) (Tabla 3). El análisis post-hoc de la amplitud de los CHEP para definir las diferencias entre las mediciones basales de la función sensorial entre los sujetos con LM-conDN y respuesta de MED reveló una mayor amplitud N2/P2 de los CHEPs ($35.5 \pm 3 \mu\text{V}$) en los pacientes con respuesta MED facilitadora comparado con los pacientes con respuesta MED inhibitoria ($24.05 \pm 2.2 \mu\text{V}$) ($p = 0.02$; prueba de Mann-Whitney). Finalmente el umbral de percepción del calor en el

dermatoma C6 fue mayor en los sujetos del grupo LM-conDN con respuesta MED facilitadora o nula ($35,1 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$) comparado con los sujetos que mostraron respuesta MED inhibidora ($34,0 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$) ($p = 0,001$, prueba de Mann-Whitney).

Interacción entre el fenómeno de habituación y de modulación endógena del dolor mediante condicionamiento heterotópico

El coeficiente de correlación de Spearman entre la magnitud de habituación del dolor inducido por calor tónico sin condicionamiento y la magnitud de MED inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 33°C era de $0,95(p<0,001)$ / $0,94(p<0,001)$ / $0,94(p<0,001)$ en los grupos de sujetos sanos/ LM-sinDN y LM-conDN mientras que la correlación entre la magnitud de habituación del dolor inducido por calor tónico sin condicionamiento y la magnitud de MED inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 12°C fue de $0,70(p=0,02)$ / $0,89(p<0,001)$ / $0,8(p=0,003)$ en los grupos de sujetos sanos/ LM-sinDN y LM-conDN mientras que la correlación entre la magnitud de modulación del ET bajo condicionamiento heterotópico a 33°C y el condicionamiento a 12°C de $0,75(p=0,011)$ / $0,90(p<0,001)$ / $0,90(p<0,001)$ en los grupos de sujetos sanos/ LM-sinDN y LM-conDN que sugieren que estas pruebas comparten mecanismos comunes de modulación del dolor. No obstante, la falta de correlación significativa entre el valor neto de la MED y la magnitud de modulación del dolor inducido por calor tónico bajo condicionamiento a 12°C ($\rho=0,18$; $p=0,58$)/ $\rho=0,2$; $p=0,56$ / $\rho=0,37$; $p=0,275$) en los grupos de sujetos sanos/ LM-sinDN y LM-conDN sugiere mecanismos específicos que se activan solo en experimentos de modulación endógena del dolor bajo condicionamiento doloroso.

6.2 Resultados del estudio II

Modulación de la percepción térmica de calor y frío bajo EMr

En el segundo estudio no se registraron efectos adversos después de la aplicación de una sesión de EMr. La evaluación del efecto general de la EMr cervical en el UPC mediante ANOVA de dos vías evidenció diferencias significativas entre los protocolos de condicionamiento ($p<0,001$) y los dermatomas estudiados ($p<0,009$), con una interacción entre los dos factores estadísticamente significativa ($p=0,02$).

Tabla 5: Efectos de la EMr cervical (C6-C7) de 1 y 20 Hz sobre los umbrales de percepción y de dolor térmicos evaluados en los dermatomas V3, C6 y T10.

DERMAT.	TRATAM.	UMBRAL DE PERCEPCIÓN DEL CALOR (°C)			UMBRAL DE PERCEPCIÓN DEL FRÍO (°C)		
		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>p value</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>p value</i>
V3	<i>Sham</i>	33,6±0,1	33,7±0,2	n.s.	31,1±0,1	31,0±0,1	n.s.
	<i>1Hz</i>	33,9±0,2	34,8±0,3	n.s.	31,3±0,1	30,9±0,1	n.s.
	<i>20Hz</i>	33,8±0,1	34,2±0,2	n.s.	30,9±0,2	30,7±0,2	n.s.
C6	<i>Sham</i>	34,0±0,1	34,1±0,2	n.s.	30,5±0,1	30,5±0,1	n.s.
	<i>1Hz</i>	33,9±0,1	34,8±0,3	b,e	30,1±0,2	30,1±0,3	n.s.
	<i>20Hz</i>	34,2±0,1	35,0±0,2	b,e,f	30,2±0,3	29,8±0,3	n.s.
T10	<i>Sham</i>	35,0±0,2	35,3±0,3	n.s.	30,3±0,2	30,4±0,1	n.s.
	<i>1Hz</i>	35,1±0,2	36,4±0,3	c,d	30,1±0,2	30,4±0,2	n.s.
	<i>20Hz</i>	35,2±0,3	36,2±0,2	c	30,1±0,2	29,8±0,2	n.s.

Los valores están representados como media \pm desviación estándar. Prueba “t” de Student para la comparación pre-post: ^a $p<0,05$; ^b $p<0,01$; ^c $p<0,001$.

ANOVA de dos vías para comparar los efectos de la EMr de 1 y 20 Hz con la estimulación *sham*: ^d $p<0,05$; ^e $p<0,001$. ANOVA de dos vías para comparar los efectos de la EMr sobre el dermatoma C6, T10 y V3: ^f $p<0,001$.

n.s.- no-significativo.

El análisis post-hoc mediante el test de Bonferroni reveló un aumento significativo del UPC dentro del dermatoma C6 bajo 1Hz EMr ($p<0,001$, Fig. 18B, Tabla 5) y 20Hz EMr ($p<0,001$; Fig. 18B, Tabla 5) comparado con la estimulación *sham*. Adicionalmente, se registró un aumento del UPC post-1Hz EMr en el dermatoma D10 comparado con la EMr *sham* ($p < 0,05$; test de Bonferonni, Fig. 18C, Tabla 5). No obstante, la EMr *sham* no ha determinado cambios del UPC (Fig. 18D, Tabla 5). El análisis post-hoc mostró un aumento significativo del UPC en el dermatoma C6 comparado con V3 bajo la EMr a 20Hz ($p<0,001$; test de Bonferonni, Fig. 18F, Tabla 5). No se han observado cambios significativos del UPC en el dermatoma V3 bajo ninguna de las formas de condicionamiento estudiadas (Fig. 18A).

Tabla 6: Efectos de la EMr cervical (C6-C7) de 1 y 20 Hz sobre los umbrales de dolor inducido por estímulos térmicos evaluados en los dermatomas V3, C6 y T10.

DERMAT.	TRATAM.	UMBRAL DE DOLOR INDUCIDO POR CALOR (°C)			UMBRAL DE DOLOR INDUCIDO POR FRÍO (°C)		
		Pre	Post	<i>P value</i>	Pre	Post	<i>P value</i>
V3	<i>Sham</i>	41,5±1,1	42,8±1,0	n.s.	15,5±2,5	14,2±2,8	n.s.
	<i>1Hz</i>	40,4±1,0	41,5±1,1	n.s.	19,0±2,1	15,4±2,6	n.s.
	<i>20Hz</i>	41,3±0,6	42,3±0,7	n.s.	17,1±2,9	16,4±2,6	n.s.
C6	<i>Sham</i>	43,8±0,8	45,2±0,8	n.s.	11,8±3,3	13,0±3,4	n.s.
	<i>1Hz</i>	44,0±0,8	46,5±0,7	b	14,2±3,1	9,5±0,7	n.s.
	<i>20Hz</i>	44,2±0,6	46,1±0,5	a	8,7±2,2	8,6±3,1	n.s.
T10	<i>Sham</i>	43,3±0,7	44,8±0,4	n.s.	15,8±2,4	14,8±2,8	n.s.
	<i>1Hz</i>	43,6±1,0	45,8±0,7	b	18,6±2,4	14,4±3,5	n.s.
	<i>20Hz</i>	43,6±0,7	44,8±0,6	n.s.	14,9±2,3	14,2±3,2	n.s.

Los valores están representados como media ± desviación estándar. Prueba “t” de Student para la comparación pre-post: ^a $p<0,05$; ^b $p<0,01$; ^c $p<0,001$.

ANOVA de dos vías para comparar los efectos de la EMr de 1 y 20 Hz con la estimulación *sham*: ^d $p<0,05$; ^e $p<0,001$ y también para comparar los efectos de la EMr sobre el dermatoma C6, T10 y V3: ^f $p<0,001$.

n.s.- no-significativo.

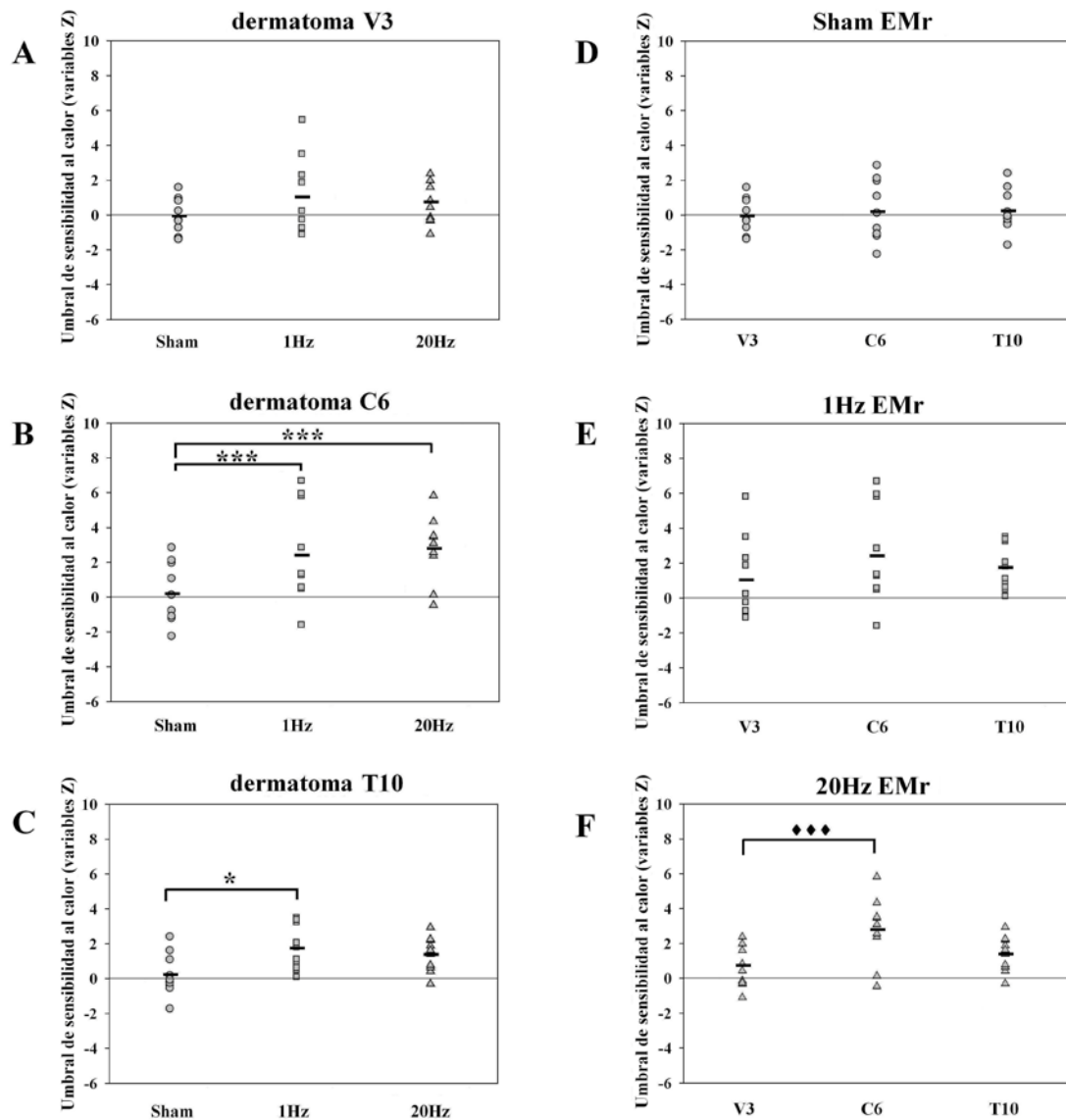


Figura 18. Representación de los efectos de la EMr cervical sobre el umbral de percepción del calor conforme a los dermatomas evaluados y la frecuencia de estimulación aplicada.

Los umbrales de percepción del calor están representados como variables de transformación Z de los dermatomas (A) V3, (B) C6, y (C) T10. Las variables de transformación Z están representadas también conforme al protocolo de EMr (D) *sham*, (E) 1Hz, y (F) 20Hz.

ANOVA de dos vías: * $p < 0,001$; *** $p < 0,001$; ◆◆◆ $p < 0.001$.

Modulación de la percepción del dolor inducido por calor y frío bajo EMr

El ANOVA de dos vías del efecto de la EMr en el UDC a evidenciado diferencias significativas determinadas por el factor dermatoma ($p = 0,003$) pero no al comparar entre diferentes protocolos ($p=0,89$). Sin embargo, el análisis post-hoc ha fallado en demostrar efectos significativos de modulación de la UDC con los protocolos de EMr activa o *sham* (Fig. 19A y B, Tabla 6). Es importante mencionar que el UDF no pudo ser apreciado en la mitad de los sujetos del estudio (EMr *sham*: $n = 4$, EMr a 1 Hz: $n = 5$, EMr a 20 Hz: $n = 5$), incluso a temperaturas bajas hasta 0°C siendo una de las limitaciones de este estudio.

Modulación de los potenciales evocado por calor de contacto y del dolor evocado mediante EMr

El ANOVA de dos vías no reveló cambios significativos en los parámetros de los CHEPs o del DEv bajo EMr activa (1Hz y 20Hz) o *sham* (Tabla 7).

Se ha evidenciado una correlación estadísticamente significativa entre la amplitud N2/P2 de los CHEPs con el UDC en el dermatoma T10 ($\rho = -0,43$; $p=0,03$; Fig. 19D), pero no a nivel C6 ($\rho = -0,13$; $p=0,51$; Fig. 19C). No obstante, el hecho de que no se identificó una modulación de los potenciales evocados está relacionada a la sensibilidad baja de esta técnica neurofisiológica cuando se utiliza al nivel cervical o la selectividad de las fibras estudiadas (Fig. 19C). De igual manera, se observó una correlación entre el UPC con la intensidad del DEv dentro del dermatoma T10 ($\rho = -0,46$; $p=0,01$) pero no al nivel C6 ($\rho = -0,29$; $p=0,12$). En la Fig. 19 se muestran ejemplos representativos de registros de CHEPs evocados desde el dermatoma C6 (Fig. 19E) y T10 (Fig. 19F), manifestando una ausencia de modulación tras la EMr a 20Hz.

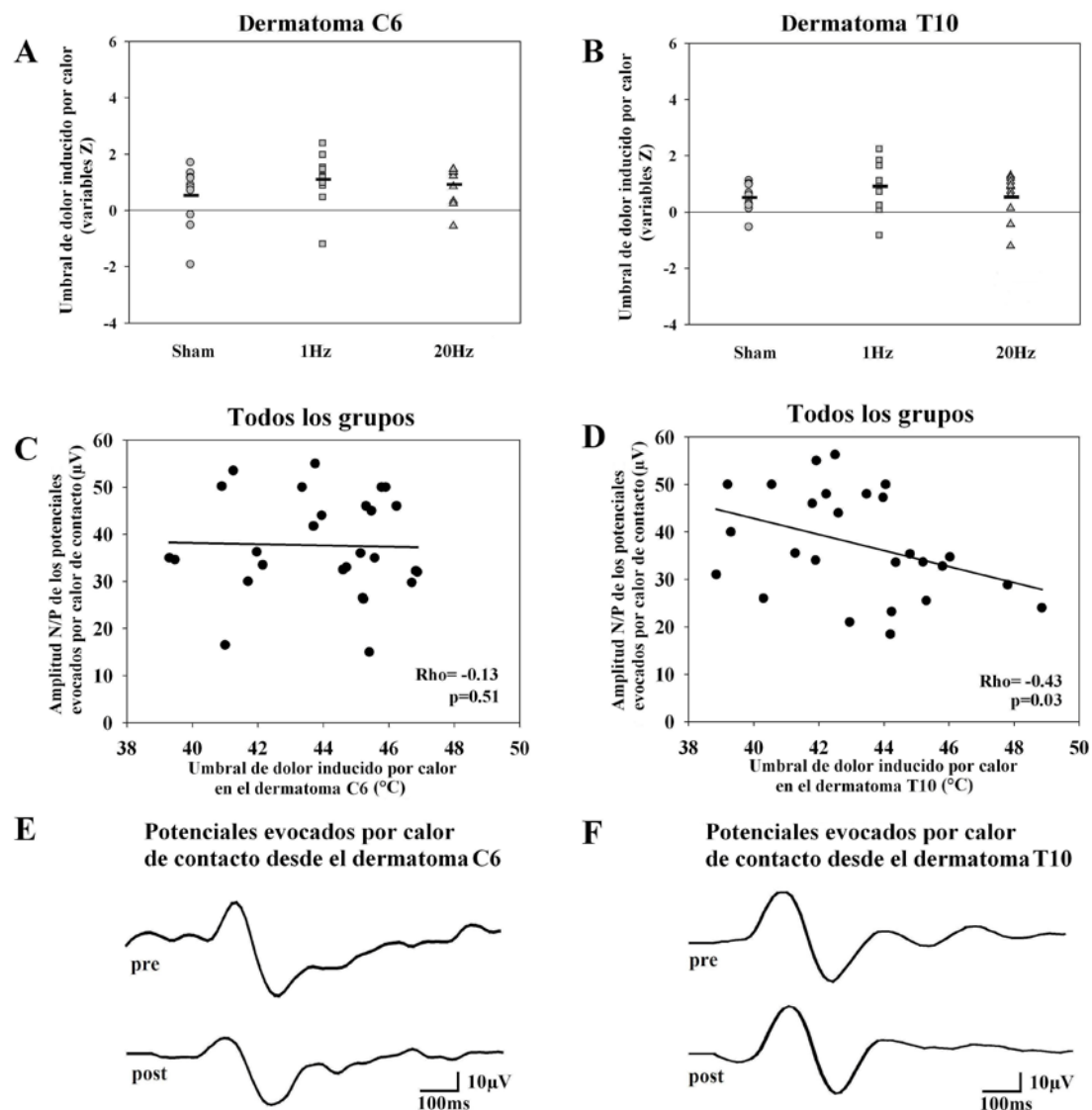


Figura 19. Representación de los efectos de la EMr cervical sobre el umbral de dolor inducido por calor conforme a los dermatomas evaluados y la frecuencia de estimulación aplicada.

Los umbrales de dolor inducido por calor están representados como variables de transformación Z de los dermatomas (A) C6, y (C) T10. Las correlaciones entre el umbral de dolor inducido por calor y la amplitud N2/P2 de los potenciales evocados por calor de contacto también están representadas conforme a los dermatomas (A) C6, y (C) T10. Se muestran registros representativos de potenciales evocados por calor de contacto desde los dermatomas (A) C6, y (C) T10 pre y post EMr.

Los valores están representados como medianas y los percentiles 25%-75%.

Tabla 7: Efectos de la EMr cervical (C6-C7) de 1 y 20 Hz sobre la latencia y la amplitud de los potenciales evocados por calor de contacto y sobre el dolor evocado desde los dermatomas V3, C6 y T10.

DERMAT.	TRATAM.	AMPLITUD N2/P2 (μ V)		LATENCIA DEL PICO N2 (ms)		INTENSIDAD DOLOR EVOCADO (ENE 0-10)	
		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>
V3	<i>Sham</i>	35,2 (27,5-43,5)	36,9 (29,0-44,7)	277,7 (276,5-306,5)	282,2 (262,6-298,6)	3,2 (2,5-5,4)	2,2 (1,6-4,9)
	<i>1Hz</i>	36,1 (32,2-39,3)	38,6 (30,8-43,7)	281,2 (277,9-288,6)	282,9 (275,9-292,8)	4,5 (2,2-6,6)	3,9 (2,5-4,8)
	<i>20Hz</i>	39,0 (32,5-41,0)	37,0 (26,0-39,4)	300,8 (288,0-304,0)	313,8 (280,2-316,0)	5,2 (2,0-7,1)	4,4 (1,3-6,4)
C6	<i>Sham</i>	39,4 (35,0-45,5)	35,3 (26,5-38,4)	317,8 (307,0-341,5)	329,8 (300,4-335,0)	4,5 (2,0-6,6)	4,2 (1,5-6,7)
	<i>1Hz</i>	38,6 (30,8-44,1)	36,5 (33,7-41,0)	305,3 (300,0-334,6)	313,7 (312,2-354,7)	3,7 (2,2-5,1)	2,7 (1,5-3,7)
	<i>20Hz</i>	34,8 (32,1-40,8)	31,4 (26,2-37,1)	319,5 (312,8-346,8)	338,0 (318,7-345,0)	5,0 (1,8-5,4)	3,1 (2,3-3,9)
T10	<i>Sham</i>	38,5 (33,6-45,0)	36,0 (29,5-38,7)	299,2 (295,9-313,7)	303,4 (299,3-318,2)	5,1 (1,9-7,8)	4,6 (1,6-7,0)
	<i>1Hz</i>	34,3 (26,7-35,4)	36,4 (24,6-42,5)	290,5 (287,3-333,5)	289,0 (287,5-328,4)	3,4 (1,7-4,2)	3,4 (1,3-4,6)
	<i>20Hz</i>	39,6 (34,0-47,8)	37,0 (29,4-46,5)	322,0 (309,5-334,7)	309,5 (296,5-332,2)	5,1 (3,8-5,7)	4,1 (3,4-5,1)

Dermat.: Dermatóma; Tratam.: Tratamiento.

Los valores están representados como medianas y los percentiles 25%-75%.

6.3 Resultados del III estudio

No se registraron efectos adversos después de la EMr cervical en pacientes con LM-conDN. De los 5 pacientes incluidos en el estudio 2 completaron ambos protocolos de EMr activa y *sham*, mientras que otros 2 pacientes participaron solo en el protocolo de EMr a 20Hz y un sujeto recibió EMr *sham* solo (Tabla 8).

Características demográficas y clínicas de los sujetos con lesión medular y dolor neuropático

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos con LM y DN que participaron en el III estudio están representados detalladamente en la Tabla 8.

Los sujetos presentaban LM incompleta (ASIA B-D) al nivel torácico (T3-T10), de etiología traumática (#3 y 5) o no-traumática (#1,2 y 4) con una evolución de la LM de 2.5-9 meses en el momento de inclusión en el estudio.

Los sujetos presentaban DN no-evocado continuo al nivel (#1) o por debajo de la lesión (#3, 4, 5) o ambos (#2) con una evolución de 2-9 meses después de la LM y con una intensidad media del dolor durante la semana previa a la inclusión en el estudio de 4-9 en la escala numérica 0-10. Además, algunos sujetos presentaban DN no-evocado paroxístico al nivel (#1) o por debajo de la lesión (#3) o ambos (#2). Un sujeto refería alodinia mecánica y térmica por debajo de la lesión (#3) y otros dos sujetos presentaban alodinia mecánica al nivel (#2) o por debajo (#5) solo. Dos pacientes (#1 y 2) tenían síntomas de disestesia-parestesia al nivel de la lesión y todos los sujetos referían síntoma de disestesia-parestesia por debajo de la lesión.

Conforme al BPI, la severidad del DN era de 19,6/40 mientras que la interferencia del dolor era de 21,2/80. Además, se calculó una puntuación media de 7,4/21 para la subescala de ansiedad y de 7,2/21 para la subescala de depresión de HADS y solo un paciente (#1) tenía una puntuación de 12 en cada subescala de HADS que indicaba una presencia cierta de ansiedad y depresión.

Tabla 8. Características demográficas y clínicas de los sujetos con LM-conDN.

Número del sujeto	1	2	3	4	5
Edad (años)	46	46	52	45	36
Sexo (M/H)	H	H	M	M	M
ASIA (A-D)	B	D	C	D	D
Niv. Neurol. LM	T 8	T 8	T 12	T 3	T 10
Etiología (T/No-T)	No-Tr	No-Tr	Tr	No-Tr	Tr
Tiempo evol. LM (meses)	9	5	12	5	2,5
Tiempo evol. DN (meses)	9	4,5	12	4	2
DEC (NPSI)	AN	AN,PD	PD	PD	PD
DEP (NPSI)	AN	AN,PD	PD	-	-
Alo.Mec	-	AN	PD	-	PD
Alo.Term	-	-	PD	-	-
DP (NPSI)	AN,PD	AN,PD	PD	PD	PD
EMr sham C6	-	-	+	+	+
EMr 20Hz C6	+	+	+	+	-

Niv. Neurol.: Nivel neurológico de la LM; T: Torácico; L: Lumbar; Tr: Traumático; Tiempo evol.: Tiempo de evolución; DEC: Dolor espontáneo continuo; DEP: Dolor espontáneo paroxístico; Alo.Mec: Alodinia mecánica; Alo.Term: Alodinia térmica DP: disestesia-parestesia; AN: al nivel; PD: por debajo.

Efectos moduladores de una sesión versus sesiones múltiples de estimulación magnética repetitiva cervical a 20Hz y sham sobre la percepción térmica y los potenciales evocados por calor de contacto

La QST evidenció un efecto marcado de modulación de la percepción térmica, con un aumento de 1,1 °C del UPC respecto a los valores de referencia, tras una sesión de EMr a 20Hz mientras que en los sujetos que recibieron tratamiento *sham* se detectó un aumento de solo 0,2°C del UPC. No obstante, la evaluación repetida tras 5 sesiones de EMr activa o *sham* no demostró un efecto acumulativo de modulación del UPC (Fig. 20A). El UPF sufrió cambios irrelevantes durante las 5 sesiones de tratamiento activo o *sham*. No obstante, se evidenció una disminución del UPF de 1,0°C respecto a los valores de referencia el día 5 tras la última sesión de EMr a 20Hz mientras que en los sujetos que recibieron EMr *sham* se observó un aumento del UPF de 0,5°C (Fig. 20B).

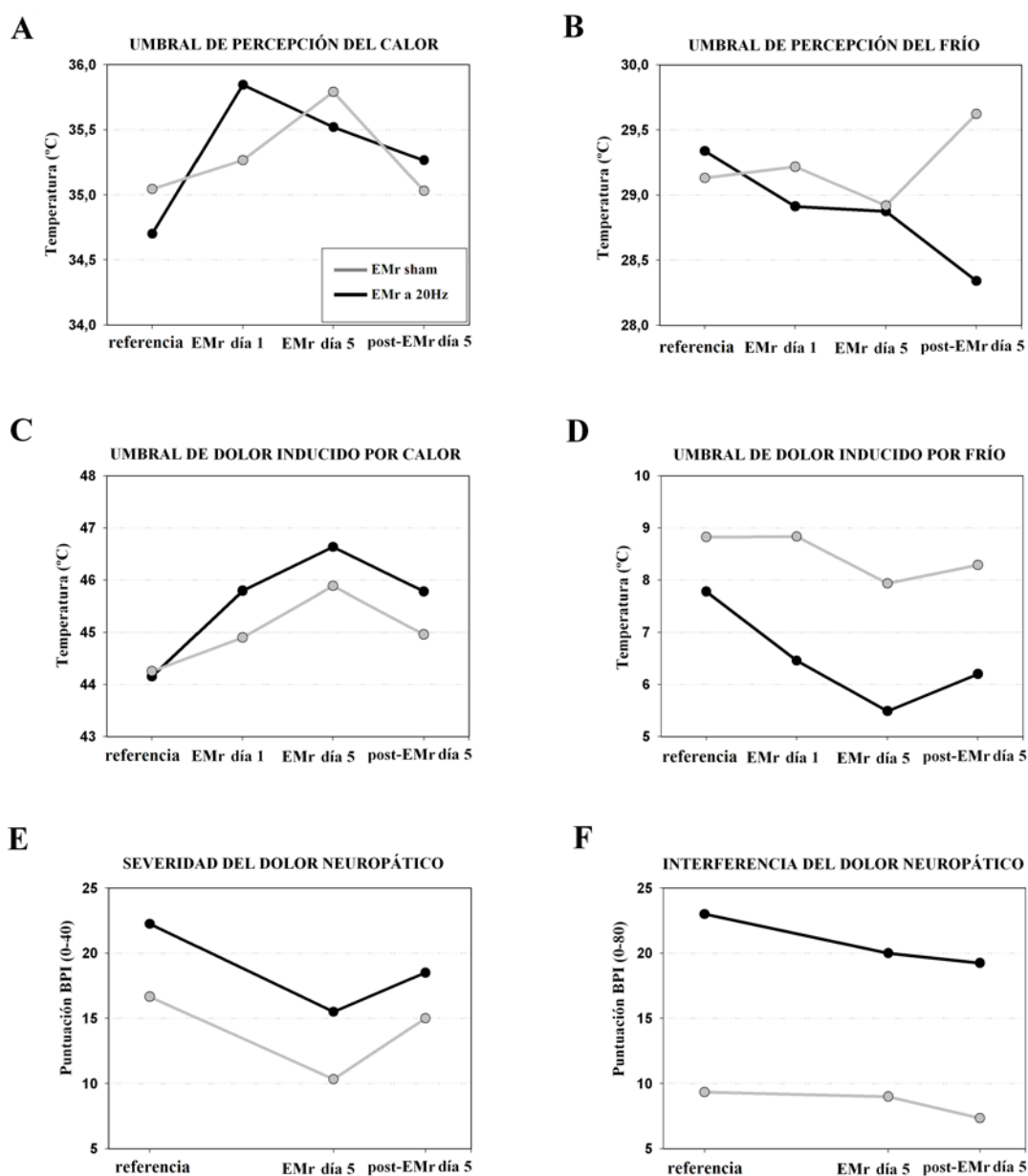


Figura 20. Representación de los efectos temporales de la EMr cervical activa (20Hz) y sham sobre la percepción termoalgésica en los dermatomas locales (C6) y el dolor neuropático en los dermatomas remotos (T3-T10) al sitio de condicionamiento.

La evaluación QST-T mostró (A) un aumento inmediato del UPC tras una sesión de EMr activa comparado con sham y (B) un efecto progresivo de disminución del UPF durante y 5 días post-EMr a 20Hz. (C) No se observaron diferencias entre los efectos neuromoduladores de la EMr activa o sham en el UDC mientras que (D) el UDF disminuyó progresivamente tras la EMr a 20Hz pero no EMr sham. La severidad del DN (BPI) (E) disminuyó tras la aplicación de 5 sesiones de EMr activa o sham. Sin embargo solo la EMr a 20Hz determinó un efecto duradero de modulación del dolor clínico y (F) no se registraron cambios en la interferencia del DN.

Si la modulación del UDC fue muy similar a lo largo del tratamiento de EMr activa o *sham* (Fig. 20C) los cambios del UDF fueron más relevantes en este estudio piloto. El UDF bajó de 7,8°C (valor de referencia) a 6,5°C y luego a 5,5°C después de una sesión y 5 sesiones de EMr a 20Hz respectivamente y se mantuvo a 6,2°C el día 5 post-EMr mientras que el condicionamiento *sham* no determinó cambios importantes del UDF durante o 5 días post-EMr (Fig. 20D).

La amplitud de los CHEPs disminuyó de 26,1 a 22,6 μ V tras una sesión de tratamiento activo de EMr pero no en los sujetos que recibieron EMr *sham* donde se observó un ligero aumento en la amplitud de CHEPs de 28,5 a 29,4 μ V (Fig. 21A,C,D). Además, aunque el efecto de la EMr activa sobre la amplitud de los potenciales evocados no fue acumulativo o duradero se identificaron cambios importantes en las respuestas de habituación de los potenciales evocados nociceptivos tras la aplicación de este la EMr a 20Hz (Fig. 21B). El ratio de habituación de los CHEPs disminuyó con 38,6% respecto al valor de referencia tras la aplicación de 5 sesiones de tratamiento activo y con solo 0,3% después de la EMr *sham*. Sin embargo, no se observaron cambios en la intensidad o el ratio de habituación del DEv.

Efectos moduladores de una sesión versus sesiones múltiples de estimulación magnética repetitiva cervical a 20Hz y sham en el dolor neuropático

La severidad del dolor neuropático disminuyó de 22,2/40 a 15,5/40 (BPI) tras la aplicación de 5 sesiones de EMr a 20Hz y se mantuvo a 18,5/40 el día 5 post-EMr mientras que en los sujetos que recibieron tratamiento *sham* la severidad del DN bajó de forma inconsistente de 16,6/40 a 10,3/40 post-EMr (Fig. 20E) pero sin cambios en la interferencia del DN (Fig. 20F). La intensidad del DN no-evocado continuo (NPSI) disminuyó de 5,6 a 4,5 y se mantuvo hasta 5 días después de la última sesión de tratamiento activo mientras que en los sujetos que recibieron EMr *sham* la intensidad del DN no-evocado continuo disminuyó de 5,8 a 4,3 al final del tratamiento pero volvió a los valores de referencia durante la semana después del condicionamiento. Sin embargo, la duración del DN no evocado disminuyó un 23% respecto a la duración de referencia tras 5 sesiones de EMr a 20Hz y se mantuvo reducida en un 20% el día 5 post-EMr mientras que en los sujetos que se aplicó la EMr *sham* se observó una reducción inconsistente de 14,3% en la duración del DN.

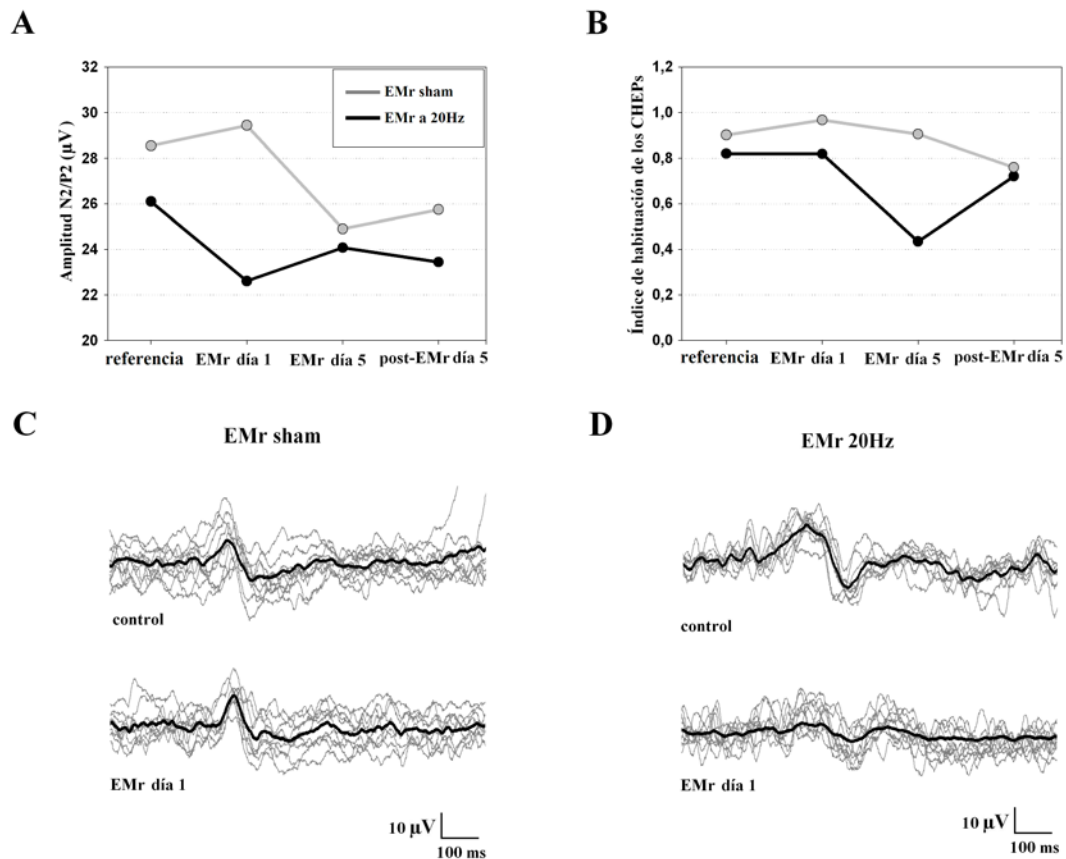


Figura 21. Representación de los efectos temporales de la EMr cervical activa (20Hz) y sham sobre los potenciales evocados por calor de contacto en los dermatomas locales al sitio de condicionamiento (C6).

La amplitud N2/P2 de los CHEPs (**A**) disminuyó marcadamente tras una sesión de estimulación activa comparado con sham pero sin efecto acumulativo durante el tratamiento mientras que (**B**) el ratio de habituación de los CHEPs disminuyó debido a los efectos acumulativos de 5 sesiones de EMr activa pero no con sham. Los registros representativos de CHEPs de dos pacientes con lesión medular y dolor neuropático muestran (**C**) una ausencia de efectos de neuromodulación local (C6) tras una sesión de EMr sham (paciente #4) pero (**D**) con un efecto inmediato de disminución de la amplitud de CHEPs tras una sesión de EMr a 20Hz (paciente #1).

7. DISCUSIÓN

7.1 Discusión del estudio I

Los resultados del primer estudio son novedosos en demostrar tanto la pérdida de la habituación y de MED inhibitoria en dermatomas intactos por encima de la LM en pacientes con DN comparado con el grupo LM-sinDN y el grupo de sujetos sanos.

7.1.1 Habituación y sumación temporal del dolor inducido por calor tónico en sujetos con lesión medular y dolor neuropático

Los estudios psicofísicos en sujetos sanos han revelado habituación o sumación temporal en respuesta a la exposición repetida o prolongada a estímulos nocivos (Edwards y Fillingim, 2001; Granot, 2006; Milne et al., 1991; Naert et al., 2008; Riley et al., 2010) y se han utilizado como medidas para identificar signos de sensibilización central en pacientes con dolor crónico (Kleinbohl et al., 1999). En el presente estudio solo el grupo de sujetos sanos mostró una respuesta de habituación ante estímulos de dolor inducido por calor tónico (30s) comparado con el grupo LM-conDN que demostró una pérdida de habituación y con una sumación temporal no significativa. Además, la pérdida de habituación a los estímulos térmicos tónicos revelada en el grupo LM-conDN está en línea con las evidencias de sumación temporal del dolor inducido por capsaicina (Finnerup, 2007) y la pérdida de habituación de los CHEPs (Kumru et al., 2012) observadas en otros estudios de evaluación funcional de sistemas sensoriales en los segmentos por encima de la LM lo que sugiere que los sujetos con dolor central crónico desarrollan cambios neuroplásticos maladaptativos extralesional.

Aunque la fatiga de los nociceptores periféricos es un mecanismo importante de la habituación tras la aplicación repetida de estímulos de calor (Greffrath, 2007) estudios recientes que combinan técnicas psicofísicas y resonancia magnética funcional han demostrado la implicación de la formación reticular mesencefálico-pontina (Lee et al., 2008) y de estructuras corticales y subcorticales de procesamiento del dolor en las respuesta de sumación temporal (Staud et al., 2007; Tran et al., 2010) y habituación en sujetos sanos (Nickel et al., 2013). Ellos objetivaron una activación diferencial de las estructuras cerebrales dependiente de la configuración del estímulo nocivo aplicado. La activación del tálamo contralateral, la corteza S1, la corteza S2 bilateral, la CCA y la ínsula durante la sumación temporal es dependiente de la frecuencia de aplicación del

estímulo repetitivo de calor (Staud et al., 2007) mientras que la activación del tálamo homolateral, la ínsula y la CCA es dependiente de la duración del estímulo tónico de calor (Tran et al., 2010). Curiosamente la activación específica de la CCA y S1 ha sido demostrado durante la habituación a estímulos eléctricos repetitivos nocivos (Christmann et al., 2007) lo que sugiere que el estudio de la funcionalidad de estas estructuras mediante la aplicación de estímulos tónicos nocivos puede proporcionar información diagnóstica importante sobre la habituación y la sumación temporal en sujetos con LM con DN.

7.1.2 Modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático: de la inhibición a la facilitación

En este estudio el desarrollo del DN tras la LM ha sido relacionado a una pérdida completa de MED inhibitoria, revelada en los experimentos de condicionamiento heterotópico doloroso (+12°C) del estímulo test, comparado con el grupo de controles sin LM y el grupo LM-sinDN que tenían intacta la respuesta de MED. La pérdida de MED inhibitoria en sujetos con dolor crónico ha sido identificado en varias patologías (Lewis et al., 2012b; Staud, 2013; Yarnitsky, 2010) y puede ser una causa de alteración de la nocicepción y de desarrollo del DN (De Felice et al., 2011). Sin embargo, aunque la pérdida de mecanismos de modulación inhibitoria de la actividad refleja nociceptiva se ha demostrado en los sujetos con LM tras la aplicación de estímulos condicionantes nocivos heterotópicos, lo que sugiere un déficit en los mecanismos descendentes de antinocicepción (Roby-Brami et al., 1987), este sistema no ha sido estudiado formalmente en esta patología. La inhibición del dolor por un estímulo condicionante heterotópico puede ser mediada por circuitos propio-espinales (Sandkuhler, 1996) tal como lo indica el aumento en las respuestas reflejas en los miembros superiores tras la estimulación transcutánea eléctrica del nervio tibial en pacientes con LM cervical (Calancie, 2005) y el incremento de la actividad en segmentos medulares indemnes por encima de la LM (Cadotte et al., 2012). No obstante, un estudio de LORETA reciente en sujetos sanos evidenció una importante segregación funcional y temporal de actividad cerebral durante los experimentos de modulación del dolor con condicionamiento heterotópico con una activación progresiva de la corteza orbitofrontal y la amígdala y una disminución de la actividad de la corteza S1 y S2, la área motora

suplementaria, la ínsula posterior y la CCA (Moont, 2011) y un aumento sexo-relacionado en la conectividad funcional entre la SGP y la amígdala (Linnman et al., 2012).

7.1.3 Correlaciones entre las variables basales de la función sensitiva y la disfunción de la modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático

El valor de la QST para la evaluación de la disfunción de la MED en pacientes con DN ha sido destacada por un reciente informe de consenso NeupSig (Backonja et al., 2013). La evaluación sensorial cuantitativa por encima de la LM puso en evidencia un aumento específico del UPC (Zeilig, 2012) y de los umbrales de percepción térmica y táctil (Defrin et al., 1999; Finnerup, 2003) en sujetos con LM-conDN. Al contrario, este estudio no demostró diferencias en los umbrales sensoriales termoalgésicos por encima del nivel de la LM en sujetos con o sin DN, similar a otro estudio descrito anteriormente (Kumru et al., 2012). No obstante, una evaluación más detallada del UPC en sujetos con LM-conDN en este estudio reveló valores más altos en sujetos con respuestas facilitadora o ausencia de MED. El incremento del UPC demostrado puede estar relacionada con los mecanismos fisiopatológicos de disfunción sensorial en el núcleo talámico ventro-caudal que integra circuitos de sensación térmica y nocicepción, así como a un déficit en el sistema de MED (Ohara y Lenz, 2003).

Los estímulos de calor son eficaces en evocar respuestas cerebrales a través de vías de nocicepción (Granovsky et al., 2005; Madsen et al., 2012a, b) y se han utilizado para estudiar los mecanismos del fenómeno de habituación (Greffrath, 2007; Kumru et al., 2012; Olesen et al., 2013) y las correlaciones entre las variables psicofísicas y fMRI de sumación temporal del dolor (Staud et al., 2008; Staud et al., 2007) y de la MED (Kakigi, 1994; Mobascher et al., 2009b). Específicamente, la amplitud N2/P2 de los CHEPs ha sido relacionada con la intensidad del DEv (Granovsky et al., 2008) y puede tener aplicación para examinar la función sensorial en dermatomas específicos (Albu et al., 2013; Haefeli et al., 2013).

La pérdida de habituación del DEv y CHEP sin afectación de la amplitud de los CHEPs en sujetos con LM-conDN comparado con los individuos sin dolor descritas recientemente (Kumru et al., 2012) no han sido confirmados en este estudio. No obstante, el análisis de las correlaciones reveló asociaciones significativas entre el UDC

y la intensidad del DEv con los índices de habituación de CHEPs y la MED neta respectivamente en el grupo LM-conDN en este estudio. Además la intensidad del DEv y la amplitud de los potenciales evocados correlacionaron específicamente con la MED neta en los pacientes con dolor.

La relación entre CHEPs y las medidas psicofísicas de habituación y MED inducido por estímulos térmicos tónicos en sujetos con LM-conDN representan medidas objetivas accesibles de evaluación. Sin embargo, un estudio más detallado de la relación entre las medidas psicofísicas y neurofisiológicas de la percepción del dolor y el desarrollo de la sensibilización central y el déficit de la MED podría añadir un valor diagnóstico para la evaluación del DN. En el presente estudio la respuesta de MED facilitadora ha sido correlacionada con una mayor amplitud N2/P2 de los CHEPs en pacientes con LM-conDN. Por lo tanto, la combinación de medidas neurofisiológicas de la excitabilidad cortical a los estímulos nocivos de calor y la QST estándar por encima del nivel de la lesión podrían utilizarse como técnicas objetivas de estudio de la disfunción de la MED asociada con la reorganización prominente en la actividad de la corteza somatosensorial en sujetos con LM-conDN (Gustin et al., 2012).

7.1.4 Factores de influencia y mecanismos de disfunción de la modulación endógena del dolor en sujetos con lesión medular y dolor neuropático

Estudios recientes sugieren que la magnitud de la MED depende de varios factores, incluyendo los parámetros del ET y EC utilizados en los experimentos, la edad, el sexo y, finalmente, el estado psicológico de los sujetos (Lewis et al., 2012b; van Wijk y Veldhuijzen, 2010; Weissman-Fogel et al., 2008). La magnitud de la MED medida en los grupos experimentales del presente estudio no fue relacionada con la intensidad del dolor inducido por el EC a 12°C, a pesar de que la intensidad del dolor fue de $\geq 3/10$ en la ENE en todos los participantes, en línea con otros paradigmas de MED descritos (Granot et al., 2008; Lautenbacher et al., 2002). Por otra lado, no se identificó una correlación significativa entre la MED neta y la edad de los participantes aunque otros estudios indican que este último puede interferir en los fenómenos de habituación, sumación temporal y MED (Edwards, 2003; Riley et al., 2010). La correlación entre el factor “sexo” y la respuesta de MED ha sido estudiada en sujetos sanos (Oono et al., 2012; Treister et al., 2010) y en pacientes con dolor crónico (Valencia et al., 2013;

Wilder-Smith, 2011). Sin embargo, la mayoría de los pacientes reclutados en este estudio eran hombres y, como tal, el efecto del sexo en estos procesos (Hashmi y Davis, 2009; Popescu et al., 2010; Sarlani et al., 2004; Treister et al., 2010) no se puede discutir. No obstante, hay que mencionar que las dos mujeres con LM-conDN mostraron una respuesta de MED facilitador lo que está en concordancia con los datos que muestran una diferencia funcional intrínseca en los centros de procesamiento del dolor tal como la CCA (Kong et al., 2010) y la sustancia gris periacueductal (Linnman et al., 2012).

La HADS no reveló diferencias entre los grupos experimentales con respecto a las la ansiedad o la depresión como comorbilidades del dolor en pacientes con LM. Además, una puntuación superior en la PCS identificada en el grupo LM-conDN que no correlacionó con la MED neta excluye la contribución de este factor en la MED (Weissman-Fogel et al., 2008). Por último, las magnitudes de modulación del dolor inducido por calor tónico tras el condicionamiento a 33 °C y 12 °C correlacionaron en todos los grupos experimentales, lo que sugiere que los fenómenos de habituación y MED comparten mecanismos comunes (Lautenbacher et al., 2008; Tousignant-Laflamme, 2008).

7.2 Discusión del estudio II

Este estudio es novedoso en demostrar efectos de neuromodulación de la percepción térmica en dermatomas locales y remotos tras la EMr cervical de alta o baja frecuencia, en los que los mecanismos intraespinales de control de sistemas sensoriales tienen una contribución esencial.

7.2.1 Modulación local de la función termosensitiva cervical tras la EMr

La estimulación magnética y eléctrica transcraneal, como técnicas de neuromodulación sensorial y de tratamiento no-invasivo del dolor, están enfocadas en modular indirectamente la actividad de la corteza somatosensorial (Kodama et al., 2009) y la actividad del sistema de modulación endógena del dolor a través de la corteza motora y la corteza prefrontal (Borckardt et al., 2008; de Andrade et al., 2010; Martin et al., 2013). No obstante, la EMr cervical (Zunhammer et al., 2011), como la estimulación eléctrica transcutánea dorsal (Cogiamanian et al., 2012; Cogiamanian et al., 2008; Truini et al., 2011) y lumbar (Minassian et al., 2012) también han demostrado su eficacia como técnicas de modulación sensorial no-nociceptiva y nociceptiva.

La elección de los parámetros de EMr, tanto frecuencia como número total de pulsos, puede ser crucial para conseguir efectos de modulación del dolor. Los estudios de EMr transcraneal demostraron efectos opuestos de neuromodulación dependientes de la frecuencia de estimulación, con un efecto excitador sobre el córtex cerebral debido a mecanismos de potenciación a largo plazo tras la aplicación de protocolos de estimulación a frecuencias altas (Veniero et al., 2010) o con un efecto inhibitor relacionado con mecanismos de depresión a largo plazo en protocolos de EMr a frecuencias bajas (Di Lazzaro et al., 2011).

Se desconocen con exactitud los efectos inmediatos de modulación de los sistemas sensoriales tras la EMr espinal. Sin embargo, la implicación de varios mecanismos espinales y supraespinales (Barchini et al., 2012) se han demostrado mediar el control de la percepción sensitiva y del dolor al nivel de estimulación espinal (Linderroth y Meyerson, 2010), incluso la inhibición de las neuronas nociceptivas inespecíficas de los astas medulares dorsales (Guan et al., 2010). Estudios recientes en voluntarios sanos y pacientes con dolor indican que la EMr cervical de alta frecuencia induce efectos

remotos de neuromodulación cortical que consisten en un aumento en el índice de inhibición intracortical y un aumento la amplitud de los potenciales evocados motores y del período de silencio cortical (Krause y Straube, 2008). Además, el aumento del índice de inhibición intracortical asociado a la reducción de la intensidad del dolor crónico tras una sesión de EMr transcraneal a 10Hz (Lefaucheur et al., 2006) sugiere que los efectos inmediatos de la EMr espinal implica, al menos en parte, circuitos neuromoduladores supraespinales, probablemente mediante sistemas glutamatérgico (Tremblay et al., 2012) y opioidérgicos (DosSantos et al., 2012). Sin embargo, los estudios en sujetos con LM y espasticidad no han confirmado efectos de neuromodulación dependientes de la frecuencia de estimulación (Krause et al., 2005). Además, la EMr cervical de baja frecuencia sobre segmentos medular por encima de la lesión en modelos animales de LM incompleta puso en evidencia un efecto de modulación remota de la actividad sináptica de las motoneuronas lumbares compatible con la facilitación a largo plazo contrario a la depresión a largo plazo esperada (Hunanyan et al., 2012).

En el segundo estudio ambos protocolos de EMr han demostrado tener efecto sobre el UPC al nivel de aplicación del estímulo condicionante y están en acuerdo con los resultados de otro estudio en el que se ha modulado la percepción térmica bajo la EMr cervical a 1Hz (Zunhammer et al., 2011).

El nivel espinal de aplicación del estímulo condicionante puede ser crítico para la modulación sensorial ya que, por ejemplo, otro estudio de modulación de potenciales evocados motores corticales mediante EMr a 20Hz en sujetos sanos (Krause et al., 2005; Krause y Straube, 2008) no han podido ser replicado bajo EMr a 25Hz dorsal (Nielsen y Sinkjaer, 1997).

La comparación pre-post del UDC ha mostrado alteración de los mismos dentro del dermatoma C6 y D10 pero no ha sido confirmado estadísticamente al compararlo con las variables post EMr *sham*. No obstante, otros estudios han observado un efecto consistente de aumento en el UDC bajo EMr cervical a 1Hz (Zunhammer et al., 2011). Además, estudios en animales apoyan el efecto de neuromodulación de la estimulación no invasiva espinal con inhibición del reflejo nociceptivo (Avila-Martin et al., 2011; Lin et al., 2003).

En este estudio la EMr cervical ha demostrado tener un efecto de modulación predominantemente en los UPC al nivel local pero no en los UPF o los UDF. A pesar de

que un problema limitante del estudio ha sido la imposibilidad de determinar los UDF, por lo tanto ha impedido evaluar un efecto modulador de la EMr, una explicación fisiológica de la modulación diferencial de las vías de transmisión de la información termoalgésica podría ser la falta del efecto de la EMr sobre el sistema descendente monoaminérgico (Barchini et al., 2012; Linderoth y Meyerson, 2010) implicado específicamente en el control de la sensibilidad a los estímulos de frío (Kim et al., 2005). No obstante, la causa más plausible de la ausencia de un efecto neuromodulador de la EMr sobre los UDF es el número limitado de sujetos reclutados que han experimentado sensación de dolor inducido por frío.

7.2.2 Modulación remota de la función termosensitiva dorsal tras la EMr

La EMr cervical en el presente estudio ha aumentado los UPC pero no los UDC en el dermatoma D10. Además, la falta de modulación termosensitiva en el dermatoma V3 observado refleja una modulación preferentemente caudal de la EMr. Esta observación está apoyada por evidencias clínicas de neuromodulación caudal de la función termosensitiva lumbar bajo estimulación eléctrica dorsal, confirmado por cambios en los potenciales evocados laser desde los miembros inferiores pero no desde la cara en sujetos sanos (Truini et al., 2011). Datos obtenidos en experimentos con modelos animales de DN también han evidenciado una supresión de la actividad espontánea y evocada de las neuronas de los astas dorsales medulares bajo estimulación espinal (Foreman et al., 1976; Guan et al., 2010; Yakhnitsa et al., 1999) que podría ser la base neurofisiológica de la modulación sensitiva remota. La neuromodulación remota del UPC bajo EMr cervical podría ser mediada además por vías supraespinales que controlan la percepción del dolor (Granot et al., 2008; Taylor et al., 1991; Willer et al., 1984; Yarnitsky et al., 2010) y también por el sistema descendente de control del dolor (Bouhassira et al., 1993; Roby-Brami et al., 1987). No obstante, estudios recientes han demostrado que la modulación sensorial remota puede ser inducida mediante estímulos condicionante inocuos (Lautenbacher y Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002) sugiriendo que la EMr podría ser suficiente, como estímulo condicionante inocuos, para activar estructuras supraespinales de control sensorial (Granot et al., 2008). Adicionalmente, la EMr cervical podría mediar sus efectos moduladores a través del sistema propioespinal local (LaMotte, 1977) o contiguo (Alstermark et al., 2007) conocidos por su control en la función sensitivomotora. Un tal tipo de sistema

interneuronal de control está implicado de forma activa en el control del dolor (Sandkuhler, 1996; Swanson et al., 1965). Estudios en animales han demostrado que la estimulación magnética dorsal induce un aumento de la excitabilidad neuronal lumbar mediante mecanismos NMDA (Hunanyan et al., 2012). No obstante, el sistema propioespinal cervical podría tener un mayor papel en la modulación nociceptiva como lo demuestran los estudios en humanos (Calancie et al., 2002) y animales (Courtine et al., 2008) con lesión medular.

7.3 Discusión del estudio III

Este estudio piloto ha demostrado que la aplicación de una sesión de EMr cervical a 20Hz determina efectos de modulación de la percepción termo-algésica y de la amplitud de los potenciales evocados mediados por fibras A delta nociceptivas pero no del dolor clínico, mientras que la aplicación de 5 sesiones en días consecutivos ha inducido una modulación local marcada de la habituación de los potenciales evocados asociada a una disminución en la severidad y la duración de los síntomas de dolor neuropático en segmentos remotos (T3-T10) al sitio de condicionamiento.

7.3.1 Efectos locales y remotos de una sesión de EMr cervical en sujetos con lesión medular y dolor neuropático

Estudios recientes de EMr del sistema nervioso periférico ha mostrado su eficacia en disminuir el DN refractario asociado a las neuropatías periféricas (Weintraub y Cole, 2004), reducir el dolor secundario a la neuralgia del nervio pudendo y ciática (Sato, 2002), síndrome miofascial (Smania et al., 2003, 2005) y síndrome de dolor regional complejo (Krause et al., 2005), incluso tras la aplicación de una sola sesión de tratamiento. No obstante, en el presente estudio ningún paciente ha notado un alivio inmediato en la intensidad del dolor clínico tras la primera sesión de EMr cervical. No obstante, se evidenció un importante efecto local de modulación del UPC, UDF y de la amplitud de los CHEPs evaluados en los dermatomas cervicales que corresponden a los segmentos medulares estimulados. Resultados que apoyan diferencias entre los efectos de modulación sensorial y del dolor clínico han sido evidenciados recientemente en pacientes con dolor crónico. Tras una sesión de estimulación eléctrica transcraneal se identificó un efecto marcado de modulación del UDF asociado a cambios fMRI en la actividad del núcleo accumbens, la CCA, corteza insular e intensamente en el tálamo, pero sin cambios en la intensidad del dolor (DosSantos et al., 2012), lo que sugiere que los efectos de una sola sesión de estimulación no invasiva tiene efectos inmediatos subclínicos y que la aplicación de sesiones repetidas de estimulación son necesarias para revertir los cambios neuroplásticos relacionados con el dolor crónico.

La evaluación de las vías de nocicepción mediante CHEPs podría aportar información sobre los mecanismos espinales y supraespinales de modulación de la EMr cervical

puesto que los CHEPs reflejan la integridad anatómica y funcional de las fibras A delta nociceptivas (Chao et al., 2010) y de las estructuras supraespinales de modulación del dolor (Roberts et al., 2008). Si bien, la percepción del DEv se considera el mayor determinante de la amplitud N2/P2 de los CHEPs (Granovsky et al., 2008) los resultados del presente estudio demuestran una disociación entre la modulación de los potenciales y la falta de modulación del DEv que podría explicarse por una modulación más rápida de la percepción sensorial tras la estimulación cervical comparada con la interferencia en la actividad de las estructuras de modulación del dolor. No obstante, los efectos locales y remotos de la EMr espinal pueden variar dependiendo de los segmentos espinales estimulados. La EMr cervical a altas frecuencias (Krause y Straube, 2008), e incluso la estimulación sobre la musculatura flexora del miembro superior inervada por segmentos cervicales, ha mostrado tener efectos de neuromodulación cortical con un aumento en la conexión parieto-premotora (Struppler et al., 2007) mientras que la EMr de alta frecuencia al nivel dorsal induce fenómenos de inhibición remota descendente de la actividad de las motoneuronas lumbares pero no tiene efectos a nivel supraespinal (Nielsen y Sinkjaer, 1997).

7.3.2 Los efectos de una sesión de EMr cervical activa (a 20Hz) versus sham en sujetos con lesión medular y dolor neuropático

La aplicación de al menos 1000 pulsos magnéticos a una frecuencia alta en protocolos de estimulación transcraneal se considera suficiente para inducir una supresión duradera de la excitabilidad cortical, reflejada en el aumento de la inhibición intracortical y la disminución de la facilitación intracortical (Jung et al., 2008), mientras que en protocolos de estimulación espinal se demostró ser suficiente para inducir un alivio inmediato y duradero del dolor clínico (Lo et al., 2011). Sin embargo, no hay estudios sistematizados referentes a los efectos de la EMr espinal sobre los sistemas sensoriales dependiente de frecuencia y número de pulsos aplicados. La comparación de los efectos de una sesión de EMr transcraneal activa (alta y baja frecuencia) con la estimulación *sham* mostró cambios similares en la percepción nociceptiva en un grupo de pacientes con DN y solo la evaluación repetida en los días después de la sesión de tratamiento mostró un efecto de modulación de la nocicepción en los sujetos que recibieron una estimulación transcraneal de alta frecuencia comparado con *sham* (Andre-Obadia et al.,

2006) lo que sugieren que los efectos inmediatos y tardíos podrían ser distintos para los protocolos de estimulación no invasiva de alta y baja frecuencia. No obstante la disociación de los efectos neuromoduladores en el presente estudio, con cambios en la percepción térmica y la amplitud de los CHEPs sin disminución de la intensidad del dolor clínico u experimental, sugiere además que los mecanismos de sintetización central y la afectación de la integridad de la conexión medular-supramedular en pacientes con LM y DN interfieren en la modulación nociceptiva en segmentos remotos dorsales tras la EMr cervical.

7.3.3 *Los efectos de una sesión versus sesiones múltiples de EMr cervical en sujetos con lesión medular y dolor neuropático*

Los efectos de la EMr a largo plazo dependen del número de sesiones de estimulación, además de la frecuencia de estimulación y del número de pulsos aplicados en una sesión. Los resultados del tercer estudio de la presente tesis indican que la aplicación de 5 sesiones de EMr cervical a 20Hz tiene mayor efecto de disminución de la severidad y duración del DN comparado con *sham* lo que está en concordancia con los resultados de un meta-análisis reciente que mostró una reducción moderada (14.7%) de la intensidad del DN secundario a la LM, con mayor efecto a corto plazo tras la EMr transcraneal a frecuencias bajas pero más duradero tras la estimulación a frecuencias altas (Leung et al., 2009). Estudios en ratas indican que solo la EMr transcraneal de alta frecuencia tiene efectos acumulativos de neuromodulación a largo plazo relacionado a mecanismos subyacentes de aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro y en las subunidades GluR1 de los receptores AMPA que alteran el estado de excitabilidad neuronal basal y determinan el curso de la neuromodulación (Gersner et al., 2011).

Los efectos de modulación del dolor clínico tras la EMr *sham*, aunque menos marcados comparado con la EMr activa, evidencian la interferencia de los factores psicológicos en la modulación de la nocicepción compatible con mecanismos neurobiológicos de inhibición de las neuronas del asta medular posterior evidenciados en estudios recientes de fMRI en humanos (Eippert, 2009). Además, los estudios de los mecanismos de la analgesia placebo-evocada evidenciaron una activación de estructuras implicadas en el procesamiento cognitivo-afectivo y el control descendente del dolor, entre ellas la CDLPF, la CCA y la SGP (Eippert, 2009; Meissner et al., 2011; Zubieta y Stohler,

2009). No obstante, la modulación de la nocicepción térmica y la normalización de la habituación de los potenciales evocados sin una reducción clínicamente importante de las dimensiones sensitiva y afectiva del DN sugieren que la EMr cervical en pacientes con LM incompleta con DN tiene efectos de neuromodulación predominantemente de los sistemas sensoriales y del sistema de MED pero menos de las estructuras relacionadas con la modulación cognitivo-afectiva del dolor.

7.4 Discusión general

El estudio de los cambios neuroplásticos adaptativos y maladaptativos que se producen tras la lesión medular adquiere especial relevancia para la mejora del diagnóstico de las complicaciones sensitivomotoras y el desarrollo de nuevas estrategias de rehabilitación, puesto que los fenómenos de compensación funcional y la plasticidad neural representan los principales factores de la recuperación sensitivomotora clínica en sujetos con LM (Curt et al., 2008). Sin embargo, no todos los fenómenos neuroplásticos que surgen en segmentos medulares no lesionados o en las estructuras supraespinales relacionados con el procesamiento de la información nociceptiva y el control endógeno del dolor promueven la recuperación funcional.

Las alteraciones sensoriales, objetivadas por cambios en los umbrales termoalgésicos por encima de la lesión en sujetos con DN, han sido poco estudiados. Además, se han mostrado datos contradictorios de decremento del UDC asociado con un aumento del DEv, compatible con la sensibilización central en segmentos por encima de la LM (Kumru et al., 2012), o de aumento en estos umbrales (Defrin et al., 1999; Finnerup, 2003; Zeilig, 2012). No obstante, la sensibilización central de las vías nociceptivas en segmentos medulares indemnes en ausencia de cambios de percepción termoalgésica en los sujetos con LM y DN en el primer estudio de la presente tesis sugiere que el desarrollo de fenómenos neuroplásticos maladaptativos afecta predominantemente el sistema de MED. Además, las evidencias de mayor asociación entre el DN con los cambios neuroplásticos en las estructuras corticales y subcorticales relacionadas con el control del dolor (Gustin, 2010; Stanwell et al., 2010; Widerstrom-Noga et al., 2013) indica que la disfunción en el sistema de MED podría ser uno importante mecanismo de desarrollo y amplificación del DN en lesionados medulares.

El uso de pruebas de modulación del dolor con condicionamiento heterotópico fue importante en demostrar la alteración en los mecanismos de MED con un cambio de la inhibición hacia la facilitación en pacientes con LM y DN comparado con los pacientes sin dolor y los controles no lesionados. Por otra parte, la asociación de mayores valores del DEv y de la amplitud de los CHEPs con menores UDC en pacientes con MED facilitadora como posible fenotipo del DN tras la LM sugiere que estos parámetros también pueden ser útiles para el estudio de los mecanismos de sensibilización central (Finnerup, 2007). La combinación de las medidas subjetivas de la MED con pruebas

electrofisiológicas de evaluación funcional de las fibras A delta (Bouhassira, 2003; Peters et al., 1992; Rossi et al., 2003; Villanueva, 1995) ha mostrado resultados controvertidos con disminución del dolor experimental acompañada o no con cambios en los reflejos nociceptivos. Sin embargo, la evaluación QST basal y el registro de potenciales evocados podría proporcionar más información sobre los mecanismos fisiopatológicos de disfunción de la MED en los pacientes con DN si se combinan con el estudio de modulación del dolor inducido por estímulos tónicos mediante condicionamiento heterotópico.

Perfilando los sujetos con mayor disfunción de la MED podría ayudar en la predicción de la eficacia del tratamiento analgésico (Woolf, 2011; Yarnitsky, 2010; Yarnitsky et al., 2008) y puede ser de mayor utilidad que las medidas QST utilizadas por separado (Grosen et al., 2013). No obstante, hay que mencionar que un factor limitante importante en los estudios del sistema de MED es la elección de los parámetros del estímulo test y condicionante (Cathcart et al., 2009; Lewis et al., 2012a; Pud, 2009) que puede determinar errores metodológicos específicos en la evaluación de las respuestas antinociceptivas.

La aplicación de un estímulo de calor tónico a una intensidad p-3 fue bien tolerada hasta 30s en todos los grupos experimentales, y jugó un papel decisivo en la revelación de la pérdida de MED inhibitoria en los pacientes con LM con DN. Sin embargo, el diseño de futuros protocolos de evaluación del sistema de MED deberían controlar la contribución de la atención (Moont, 2010) y de la actitud de catastrofismo ante el dolor (Weissman-Fogel et al., 2008) en la magnitud de modulación del dolor y las variables de los potenciales evocados para un diagnóstico y un manejo clínico más específico del DN.

El papel de la médula espinal como generador de dolor e integrador de mecanismos antinociceptivos determina que ésta sea un sitio de interés de aplicación de técnicas de neuromodulación y de estimulación no invasiva para el tratamiento del dolor clínico.

Los resultados del segundo y tercer estudio de la presente tesis aportan importantes conocimientos sobre la organización de los sistemas propioespinal de control nociceptivo cuya estimulación induce fenómenos de neuromodulación local y remota. Sin embargo, no se han identificado unos efectos claros de neuromodulación sensorial dependientes de la frecuencia de estimulación como se ha descrito previamente en estudios de estimulación magnética transcraneal (Maeda et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1998; Speer et al., 2000). Ambos protocolos de EMr, a 1Hz y 20Hz, determinaron

fenómenos de neuromodulación de la percepción térmica en los dermatomas locales al sitio de condicionamiento pero solo la EMr a 1Hz mostró efectos de neuromodulación sensorial en dermatomas remotos por debajo del sitio de condicionamiento. Sin embargo, la comparación de los cambios sensoriales entre los dermatomas locales y remotos al sitio de condicionamiento identificó una capacidad neuromoduladora superior de la EMr a 20Hz respecto a la EMr a 1Hz, lo que determinó su aplicación en pacientes con LM y DN. No obstante, la variabilidad de los UDC y de los UDF, adicionalmente a la imposibilidad de inducir sensación de dolor con estímulos de frío a temperaturas superiores a 0 °C, han generado problemas metodológicos en este estudio. Aunque el estudio de los CHEPs ha sido considerado una herramienta de diagnóstico que permite cuantificar de forma objetiva la respuesta cerebral ante estímulos térmicos de dolor que correlaciona con las variables del DEv (Greffrath, 2007; Roberts et al., 2008) su utilidad en demostrar efectos neuromoduladores de la EMr espinal en las vías A delta nociceptivas es controvertida. Además, la correlación negativa entre la amplitud de los CHEPs con el UDC solo cuando se evocaba desde el dermatoma D10 indica diferencias específicas entre las variables CHEPs y del DEv entre los dermatomas que deberían tenerse en cuenta en futuros estudios. El contraste entre los efectos de neuromodulación de los potenciales evocados tras una sola sesión de EMr a 20Hz en pacientes con LM-conDN y la ausencia de cambios en la amplitud y la habituación de los potenciales y/o del DEv por calor de contacto en sujetos sanos indica una cierta susceptibilidad de los pacientes con LM para la neuromodulación, compatible con el estado de “metaplasticidad” (Abraham, 1997), y que abre la probabilidad de cambio en el curso de evolución de la plasticidad neuronal maladaptativa mediante esta técnica. Aunque no se observó una reducción clínicamente importante de las dimensiones sensitiva y afectiva del DN tras la EMr a 20Hz, los cambios acumulativos sobre la habituación de los CHEPs sugieren efectos de neuromodulación en los sistemas supraespinales de control del dolor. La ampliación del número de sujetos y del número de sesiones de EMr espinal en futuros estudios podría aportar información más específica sobre el papel de la ME en los mecanismos de sensibilización central e integración de sistemas de modulación endógena del dolor. Además, permitiría identificar los fenotipos de DN susceptibles a la modulación mediante EMr espinal para la aplicación de esta técnica como tratamiento adyuvante del DN en pacientes con LM.

8. CONCLUSIONES

Estudio I:

1. Los pacientes con lesión medular y dolor neuropático presentan una pérdida de los mecanismos de inhibición del dolor percibido durante la aplicación de un estímulo tónico de calor nocivo mediante el condicionamiento térmico heterotópico comparado con los sujetos sanos e individuos con lesión medular sin dolor que contribuye a los mecanismos de sensibilización central en segmentos extralesionales.
2. Las variables psicofísicas y neurofisiológicas tales como el umbral de percepción del dolor inducido por calor, la amplitud y el ratio de habituación de los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto medidas en estado basal por encima de la lesión medular en sujetos con dolor neuropático reflejan el desarrollo de mecanismos de modulación endógena facilitadora maladaptativa del dolor.

Estudio II:

3. La aplicación de una sesión de estimulación magnética repetitiva a una frecuencia de 1Hz o 20Hz al nivel medular C6-C7 en sujetos sanos induce efectos neuromoduladores locales similares de aumento en el umbral de percepción del calor en los dermatomas C6 que corresponde al sitio de condicionamiento pero sin cambios en la percepción del dolor inducido por estímulos térmicos ni en las variables de los potenciales evocados por calor de contacto.
4. El aumento en el umbral de detección de calor medido en el dermatoma T10 por debajo de la aplicación de la estimulación magnética repetitiva cervical (C6-C7) con la frecuencia de 1Hz, muestra evidencia de la neuromodulación remota de la función sensitiva térmica vía mecanismos intramedulares.

Estudio III:

5. Conforme a los resultados preliminares de este estudio piloto una sesión de estimulación magnética repetitiva de los segmentos cervicales (C6-C7) indemnes por encima de la lesión medular a una frecuencia de 20Hz en sujetos con dolor neuropático tiene un efecto disociativo de neuromodulación local de la percepción termoalgésica y de la amplitud de los potenciales Cz-Fz evocados por calor de contacto pero sin efecto sobre la intensidad del dolor clínico probablemente determinado por la metaplasticidad en los segmentos medulares indemnes estimulados.

6. Conforme a los resultados preliminares de este estudio piloto la aplicación de cinco sesiones diarias consecutivas de estimulación magnética repetitiva (20Hz) de los segmentos cervical (C6-C7) indemnes por encima de la lesión medular ha demostrado un efecto neuromodulador local de la percepción del dolor inducido por frío y de la habituación de los potenciales Cz-Fz evocados asociados a una disminución en la severidad de los síntomas de dolor neuropático en segmentos remotos por debajo del sitio de condicionamiento. Estos hechos apoyan la utilidad de esta técnica de neuromodulación no invasiva espinal como tratamiento adyuvante del dolor neuropático en pacientes con lesión medular.

9. BIBLIOGRAFÍA

(2001). *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther, 69, 89-95.

(2009). *Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. J Indian Med Assoc, 107, 403-405.

Ab Aziz, C.B., Ahmad, A.H. (2006). *The role of the thalamus in modulating pain*. Malays J Med Sci, 13, 11-18.

Abraham, W.C., Tate, W.P. (1997). *Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity*. Prog Neurobiol, 52, 303-323.

Albu, S., Gomez-Soriano, J., Bravo-Esteban, E., Palazon, R., Kumru, H., Avila-Martin, G. et al. (2013). *Modulation of thermal somatosensory thresholds within local and remote spinal dermatomes following cervical repetitive magnetic stimulation*. Neurosci Lett.

Alstermark, B., Isa, T., Pettersson, L.G., Sasaki, S. (2007). *The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control*. Acta Physiol (Oxf), 189, 123-140.

Anderson, K.D., Borisoff, J. F., Johnson, R. D., Stiens, S. A., Elliott, S. L. (2007). *The impact of spinal cord injury on sexual function: concerns of the general population*. Spinal Cord, 45, 328-337.

Andre-Obadia, N., Peyron, R., Mertens, P., Mauguiere, F., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. (2006). *Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy*. Clin Neurophysiol, 117, 1536-1544.

Arendt-Nielsen, L., Sluka, K.A., Nie, H.L. (2008). *Experimental muscle pain impairs descending inhibition*. Pain, 140, 465-471.

Arendt-Nielsen, L., Yarnitsky, D. (2009). *Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera*. J Pain, 10, 556-572.

ASCN (2008). *Guideline 9D: Guidelines on Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials*. Recuperado el 20 de septiembre de 2010, del sitio Web de la American Society Clinical Neurophysiology: <http://www.acns.org/practice/guidelines>.

Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T.S. et al. (2010). *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol, 17, 1113-e1188.

Attal, N., Mazaltarine, G., Perrouin-Verbe, B., Albert, T. (2009). *Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous)*. Ann Phys Rehabil Med, 52, 124-141.

Avila-Martin, G., Galan-Arriero, I., Gomez-Soriano, J., Taylor, J. (2011). *Treatment of rat spinal cord injury with the neurotrophic factor albumin-oleic acid: translational application for paralysis, spasticity and pain*. PLoS One, 6, e26107.

Baad-Hansen, L., Poulsen, H.F., Jensen, H.M., Svensson, P. (2005). *Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)*. Pain, 116, 359-365.

Baastrup, C., Finnerup, N.B. (2008). *Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury*. CNS Drugs, 22, 455-475.

Backonja, M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P.J. et al. (2013). *Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus*. Pain, 154, 1807-1819.

Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Nunez-Olarte, J.M., Perulero, N., Galvez, R. et al. (2003). *Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain*. Med Clin (Barc), 120, 52-59.

Bähr, M., Frotscher, M., (2005). *Duus' Topical Diagnosis in Neurology: Anatomy, Physiology, Signs, Symptoms*. New York: Thieme.

- Ballesteros-Plaza, V., Marré-Pacheco, B., Martínez-Aguilar, C., Fleiderman-Valenzuela, J., Zamorano-Pérez, J., (2012). *Spinal cord injury. Literature update: physiopathology and initial treatment.* . Coluna/Columna, 11, 73-76.
- Barchini, J., Tchachaghian, S., Shamaa, F., Jabbur, S.J., Meyerson, B.A., Song, Z.et al. (2012). *Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy.* Neuroscience, 215, 196-208.
- Barr, T.P., Kam, S., Khodorova, A., Montmayeur, J.P., Strichartz, G.R. (2011). *New perspectives on the endothelin axis in pain.* Pharmacol Res, 63, 532-540.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. (2009). *Cellular and molecular mechanisms of pain.* Cell, 139, 267-284.
- Bee, L.A., Dickenson, A.H. (2007). *Rostral ventromedial medulla control of spinal sensory processing in normal and pathophysiological states.* Neuroscience, 147, 786-793.
- Benarroch, E.E., Daube, J.R., Flemming, K.D., Westmoreland, B.F., (2008). *Mayo Clinic Medical Neurosciences: Organized by Neurologic Systems and Levels.* Rochester: Sceintific Press.
- Berger, A., Dukes, E., Oster, G. (2004). *Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders.* J Pain, 5, 143-149.
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., (2003). *The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes.* Brain Res Brain Res Rev, 42, 33-84.
- Binnie, C.D., Dekker, E., Smit, A., Van der Linden, G. (1982). *Practical considerations in the positioning of EEG electrodes.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 53, 453-458.

Blomqvist, A., Ericson, A.C., Broman, J., Craig, A.D. (1992). *Electron microscopic identification of lamina I axon terminations in the nucleus submedius of the cat thalamus*. Brain Res, 585, 425-430.

Bloms-Funke, P., Dremencov, E., Cremers, T.I., Tzschentke, T.M. (2011). *Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by in vivo microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats*. Neurosci Lett, 490, 191-195.

Boord, P., Siddall, P.J., Tran, Y., Herbert, D., Middleton, J., Craig, A. (2008). *Electroencephalographic slowing and reduced reactivity in neuropathic pain following spinal cord injury*. Spinal Cord, 46, 118-123.

Borckardt, J.J., Reeves, S.T., Weinstein, M., Smith, A.R., Shelley, N., Kozel, F.A. et al. (2008). *Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study*. Brain Stimul, 1, 122-127.

Boroujerdi, A., Zeng, J., Sharp, K., Kim, D., Steward, O., Luo, Z.D. (2011). *Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states*. Pain, 152, 649-655.

Borszcz, G.S., Johnson, C.P., Thorp, M.V., (1996). *The differential contribution of spinopetal projections to increases in vocalization and motor reflex thresholds generated by the microinjection of morphine into the periaqueductal gray*. Behav Neurosci, 110, 368-388.

Bouhassira, D., Danziger, N., Attal, N., Guirimand, F. (2003). *Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli*. Brain, 126, 1068-1078.

Bouhassira, D., Le Bars, D., Bolgert, F., Laplane, D., Willer, J.C. (1993). *Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome*. Ann Neurol, 34, 536-543.

- Bowker, R.M., Abbott, L.C. (1990). *Quantitative re-evaluation of descending serotonergic and non-serotonergic projections from the medulla of the rodent: evidence for extensive co-existence of serotonin and peptides in the same spinally projecting neurons, but not from the nucleus raphe magnus*. Brain Res, 512, 15-25.
- Boyle, R., Johanson, C. (2003). *Morphological properties of vestibulospinal neurons in primates*. Ann N Y Acad Sci, 1004, 183-195.
- Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Young, W., Baskin, D.S. et al. (1990). *A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study*. N Engl J Med, 322, 1405-1411.
- Bromm, B., Treede, R.D. (1991). *Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients*. Rev Neurol (Paris), 147, 625-643.
- Bryce, T.N., Biering-Sorensen, F., Finnerup, N.B., Cardenas, D.D., Defrin, R., Lundberg, T. et al. (2009). *International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009*. Spinal Cord, 50, 413-417.
- Bryce, T.N., Biering-Sorensen, F., Finnerup, N.B., Cardenas, D.D., Defrin, R., Lundberg, T. et al. (2012). *International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes*. Spinal Cord, 50, 404-412.
- Byrne, T.N., Benzel, E.C., Waxman, S.G., (2000). *Diseases of the Spine and Spinal Cord*. Oxford: Oxford University Press.
- Cadotte, D.W., Bosma, R., Mikulis, D., Nugaeva, N., Smith, K., Pokrupa, R. et al. (2012). *Plasticity of the injured human spinal cord: insights revealed by spinal cord functional MRI*. PLoS One, 7, e45560.
- Cahusac, P.M., Noyce, R. (2007). *A pharmacological study of slowly adapting mechanoreceptors responsive to cold thermal stimulation*. Neuroscience, 148, 489-500.

Calancie, B., Alexeeva, N., Broton, J.G., Molano, M.R. (2005). *Interlimb reflex activity after spinal cord injury in man: strengthening response patterns are consistent with ongoing synaptic plasticity*. Clin Neurophysiol, 116, 75-86.

Calancie, B., Molano, M.R., Broton, J.G. (2002). *Interlimb reflexes and synaptic plasticity become evident months after human spinal cord injury*. Brain, 125, 1150-1161.

Calizo, L.H., Akanwa, A., Ma, X., Pan, Y.Z., Lemos, J.C., Craige, C. et al. (2011). *Raphe serotonin neurons are not homogenous: electrophysiological, morphological and neurochemical evidence*. Neuropharmacology, 61, 524-543.

Campbell, C.M., France, C.R., Robinson, M.E., Logan, H.L., Geffken, G.R., Fillingim, R.B., (2008). *Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls*. J Pain, 9, 759-766.

Campero, M., Bostock, H. (2009). *Unmyelinated afferents in human skin and their responsiveness to low temperature*. Neurosci Lett, 470, 188-192.

Campero, M., Serra, J., Ochoa, J.L. (1996). *C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin*. J Physiol, 497 (Pt 2), 565-572.

Carlton, S.M., Hargett, G. L. (2007). *Colocalization of metabotropic glutamate receptors in rat dorsal root ganglion cells*. J Comp Neurol, 501, 780-789.

Cathcart, S., Winefield, A.H., Rolan, P., Lushington, K. (2009). *Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control*. Pain Res Manag, 14, 433-438.

Cervero, F., Laird, J. M. (1999). *Visceral pain*. Lancet, 353, 2145-2148.

Cleary, D.R., Neubert, M.J., Heinricher, M.M. (2008). *Are opioid-sensitive neurons in the rostral ventromedial medulla inhibitory interneurons?* Neuroscience, 151, 564-571.

Cogiamanian, F., Ardolino, G., Vergari, M., Ferrucci, R., Ciocca, M., Scelzo, E. et al. (2012). *Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation*. Front Psychiatry, 3, 63.

- Cogiamanian, F., Vergari, M., Pulecchi, F., Marceglia, S., Priori, A. (2008). *Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans*. Clin Neurophysiol, 119, 2636-2640.
- Concepción, R., Ybedaca, J., Villanueva, C., Millán, A., Eblen-Zajjur, A., (2011). *Design of a Device for Recording and Analysis of Spinal Somatosensory Evoked Potentials*. Rev Neurocienc, 19, 39-49.
- Conn, M. (2008). *Neuroscience in Medicine*. Totowa: Humana Press.
- Cote, M.P., Detloff, M.R., Wade, R.E., Lemay, M.A., Houle, J.D. (2012). *Plasticity in ascending long propriospinal and descending supraspinal pathways in chronic cervical spinal cord injured rats*. Front Physiol, 3, 330.
- Courtine, G., Song, B., Roy, R.R., Zhong, H., Herrmann, J.E., Ao, Y. et al. (2008). *Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury*. Nat Med, 14, 69-74.
- Craig, A., Tran, Y., Wijesuriya, N., Middleton, J. (2003a). *Fatigue and tiredness in people with spinal cord injury*. J Psychosom Res, 73, 205-210.
- Craig, A.D. (1992). *Spinal and trigeminal lamina I input to the locus coeruleus anterogradely labeled with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) in the cat and the monkey*. Brain Res, 584, 325-328.
- Craig, A.D. (2003b). *Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Curr Opin Neurobiol, 13, 500-505.
- Cramer, S.C., Sur, M., Dobkin, B.H., O'Brien, C., Sanger, T.D., Trojanowski, J.Q. et al. (2011). *Harnessing neuroplasticity for clinical applications*. Brain, 134, 1591-1609.
- Cripps, R.A., Lee, B.B., Wing, P., Weerts, E., Mackay, J., Brown, D. (2011). *A global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention*. Spinal Cord, 49, 493-501.

- Cruccu, G., Aminoff, M.J., Curio, G., Guerit, J.M., Kakigi, R., Mauguiere, F. et al. (2008). *Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials*. Clin Neurophysiol, 119, 1705-1719.
- Curt, A., Van Hedel, H.J., Klaus, D., Dietz, V. (2008). *Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair*. J Neurotrauma, 25, 677-685.
- Chao, C.C., Tseng, M.T., Lin, Y.J., Yang, W.S., Hsieh, S.C., Lin, Y.H. et al. (2010). *Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes: skin denervation and contact heat-evoked potentials*. Diabetes Care, 33, 2654-2659.
- Chen, R., Gerloff, C., Classen, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., Cohen, L.G. (1997). *Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 105, 415-421.
- Christmann, C., Koeppel, C., Braus, D.F., Ruf, M., Flor, H. (2007). *A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation*. Neuroimage, 34, 1428-1437.
- Dahan, A., Niesters, M., Sarton, E. (2012). *Endogenous modulation of pain is visible in the brain*. Clin Neurophysiol, 123, 642-643.
- Daskalakis, Z.J., Moller, B., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Gunraj, C., Chen, R. (2006). *The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects*. Exp Brain Res, 174, 403-412.
- de Andrade, D.C., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M.J., Bouhassira, D. (2010). *Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids*. Pain, 152, 320-326.
- De Felice, M., Sanoja, R., Wang, R., Vera-Portocarrero, L., Oyarzo, J., King, T. et al. (2011). *Engagement of descending inhibition from the rostral ventromedial medulla protects against chronic neuropathic pain*. Pain, 152, 2701-2709.

- Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., Urca, G. (1999). *Acute pain threshold in subjects with chronic pain following spinal cord injury*. Pain, 83, 275-282.
- Del Valle, M.E., Cobo, T., Cobo, J. L., Vega, J. A. (2012). *Mechanosensory neurons, cutaneous mechanoreceptors, and putative mechanoproteins*. Microsc Res Tech, 75, 1033-1043.
- Devivo, M.J. (2012). *Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications*. Spinal Cord, 50, 365-372.
- Devor, M. (2006). *Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain*. J Pain, 7, S3-S12.
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F. et al. (2011). *Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation*. J Neurophysiol, 105, 2150-2156.
- Diabira, S., Henaux, P.L., Riffaud, L., Hamlat, A., Brassier, G., Morandi, X. (2011). *Brown-Sequard syndrome revealing intradural thoracic disc herniation*. Eur Spine J, 20, 65-70.
- Dijkers, M., Bryce, T., Zanca, J. (2009). *Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review*. J Rehabil Res Dev, 46, 13-29.
- DosSantos, M.F., Love, T.M., Martikainen, I.K., Nascimento, T.D., Fregni, F., Cummingford, C. et al. (2012). *Immediate effects of tDCS on the mu-opioid system of a chronic pain patient*. Front Psychiatry, 3, 93.
- Dray, A., Urban, L., Dickenson, A. (1994). *Pharmacology of chronic pain*. Trends Pharmacol Sci, 15, 190-197.
- Dumont, R.J., Okonkwo, D.O., Verma, S., Hurlbert, R.J., Boulos, P.T., Ellegala, D.B. et al. (2001). *Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms*. Clin Neuropharmacol, 24, 254-264.

Edwards, R.R., Fillingim, R.B. (2001). *Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults*. J Pain, 2, 307-317.

Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Ness, T.J. (2003). *Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults*. Pain, 101, 155-165.

Edwards, R.R., Smith, M.T., Stonerock, G., Haythornthwaite, J.A. (2006). *Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain*. Clin J Pain, 22, 730-737.

Egsgaard, L.L., Buchgreitz, L., Wang, L., Bendtsen, L., Jensen, R., Arendt-Nielsen, L. (2012). *Short-term cortical plasticity induced by conditioning pain modulation*. Exp Brain Res, 216, 91-101.

Eide, P.K., Jorum, E., Stenehjem, A.E. (1996). *Somatosensory findings in patients with spinal cord injury and central dysaesthesia pain*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60, 411-415.

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E.D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., Buchel, C. (2009). *Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia*. Neuron, 63, 533-543.

Fawcett, J.W., Curt, A., Steeves, J.D., Coleman, W.P., Tuszynski, M.H., Lammertse, D. et al. (2007). *Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials*. Spinal Cord, 45, 190-205.

Feldman, R. (1999). *Psicología*. México D.F.: Mc Graw Hill.

Ferguson, A.R., Huie, J.R., Crown, E.D., Baumbauer, K.M., Hook, M.A., Garraway, S.M. et al. (2012). *Maladaptive spinal plasticity opposes spinal learning and recovery in spinal cord injury*. Front Physiol, 3, 399.

- Finnerup, N.B., Baastrop, C. (2012). *Spinal cord injury pain: mechanisms and management*. Curr Pain Headache Rep, 16, 207-216.
- Finnerup, N.B., Johannesen, I.L., Bach, F.W., Jensen, T.S., (2003). *Sensory function above lesion level in spinal cord injury patients with and without pain*. Somatosens Mot Res, 20, 71-76.
- Finnerup, N.B., Pedersen, L.H., Terkelsen, A.J., Johannesen, I.L., Jensen, T.S. (2007). *Reaction to topical capsaicin in spinal cord injury patients with and without central pain*. Exp Neurol, 205, 190-200.
- Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., Bach, F.W., Johannesen, I.L., Jensen, T.S. (2002). *Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial*. Pain, 96, 375-383.
- Floeter, M.K. (2003). *Cutaneous silent periods*. Muscle Nerve, 28, 391-401.
- Foreman, R.D., Beall, J.E., Coulter, J.D., Willis, W.D. (1976). *Effects of dorsal column stimulation on primate spinothalamic tract neurons*. J Neurophysiol, 39, 534-546.
- Freitas, R.L., Uribe-Marino, A., Castiblanco-Urbina, M.A., Elias-Filho, D.H., Coimbra, N.C. (2009). *GABA(A) receptor blockade in dorsomedial and ventromedial nuclei of the hypothalamus evokes panic-like elaborated defensive behaviour followed by innate fear-induced antinociception*. Brain Res, 1305, 118-131.
- Freund, P., Weiskopf, N., Ward, N.S., Hutton, C., Gall, A., Ciccarelli, O. et al. (2011). *Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury*. Brain, 134, 1610-1622.
- Fujii, K., Motohashi, K., Umino, M. (2006). *Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory*. Eur J Pain, 10, 495-504.
- Gal-Iglesias, B., Meritxell Lopez, A., (2007). *Bases de la fisiología*. Madrid: Tebar.

Gao, K., Mason, P., (2000). *Serotonergic Raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not ON or OFF cells*. J Neurophysiol, 84, 1719-1725.

Garcia-Larrea, L. (2012). *Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology*. Neurophysiol Clin, 42, 187-197.

Ge, H.Y., Madeleine, P., Arendt-Nielsen, L. (2004). *Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain*. Pain, 110, 72-78.

Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Gierthmuhlen, J., Huge, V. et al. (2011). *Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study*. Pain, 152, 548-556.

Geldmacher, D.S., Shah, L., (2008). *Vascular Myelopathies*. . Continuum: Lifelong Learning Neurol 14.

Gersner, R., Kravetz, E., Feil, J., Pell, G., Zangen, A. (2011). *Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals*. J Neurosci, 31, 7521-7526.

Giordano, J. (2005). *The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems*. Pain Physician, 8, 277-290.

Goldstein, E.G. (2005). *Sensación y percepción*. Madrid: International Thomson Editores.

Goodin, B.R., McGuire, L., Allshouse, M., Stapleton, L., Haythornthwaite, J.A., Burns, N. et al. (2009). *Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences*. J Pain, 10, 180-190.

Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., Nagy, F., Gereau, R. W., Pin, J. P. (2009). *Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain*. Brain Res Rev, 60, 43-56.

Granot, M., Granovsky, Y., Sprecher, E., Nir, R.R., Yarnitsky, D. (2006). *Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation*. Pain, 122, 295-305.

Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. et al. (2008). *Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?* Pain, 136, 142-149.

Granovsky, Y., Granot, M., Nir, R.R., Yarnitsky, D. (2008). *Objective correlate of subjective pain perception by contact heat-evoked potentials*. J Pain, 9, 53-63.

Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J., Casey, K.L. (2005). *Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis*. Pain, 115, 238-247.

Greathouse, D.G., Halle, J.S., Dalley, II A.F., (2001). *Blood Supply to the Spinal Cord*. Physical Therapy 81, 1264-1265.

Greffrath, W., Baumgartner, U., Treede, R.D. (2007). *Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans*. Pain, 132, 301-311.

Grosen, K., Fischer, I., Olesen, A., Drewes, A. (2013). *Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment?* Eur J Pain, 17, 1267-1280.

Grossman, R.G., Frankowski, R.F., Burau, K.D., Toups, E.G., Crommett, J.W., Johnson, M.M. et al. (2012). *Incidence and severity of acute complications after spinal cord injury*. J Neurosurg Spine, 17, 119-128.

Gruener, G., Biller, J., (2008). *Spinal cord anatomy, localization, and overview of spinal cord syndromes*. Continuum: Lifelong Learning Neurol 14.

Guan, Y., Wacnik, P.W., Yang, F., Carteret, A.F., Chung, C.Y., Meyer, R.A. et al. (2010). *Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal*

column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. Anesthesiology, 113, 1392-1405.

Guindon, J., Beaulieu, P. (2009). *The role of the endogenous cannabinoid system in peripheral analgesia.* Curr Mol Pharmacol, 2, 134-139.

Guirimand, F., Dupont, X., Brasseur, L., Chauvin, M., Bouhassira, D. (2000). *The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans.* Anesth Analg, 90, 408-414.

Gupta, A., Taly, A. B., Srivastava, A., Murali, T. (2009). *Non-traumatic spinal cord lesions: epidemiology, complications, neurological and functional outcome of rehabilitation.* Spinal Cord, 47, 307-311.

Gustin, S.M., Peck, C.C., Cheney, L.B., Macey, P.M., Murray, G.M., Henderson, L.A. (2012). *Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization?* J Neurosci, 32, 14874-14884.

Gustin, S.M., Wrigley, P.J., Siddall, P.J., Henderson, L.A. (2010). *Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury.* Cereb Cortex, 20, 1409-1419.

Gwak, Y.S., Hulsebosch, C.E. (2011). *Neuronal hyperexcitability: a substrate for central neuropathic pain after spinal cord injury.* Curr Pain Headache Rep, 15, 215-222.

Haefeli, J., Freund, P., Kramer, J.L., Blum, J., Luechinger, R., Curt, A. (2013). *Differences in cortical coding of heat evoked pain beyond the perceived intensity: An fMRI and EEG study.* Hum Brain Mapp.

Hahm, E.T., Kim, Y., Lee, J.J., Cho, Y.W. (2011). *GABAergic synaptic response and its opioidergic modulation in periaqueductal gray neurons of rats with neuropathic pain.* BMC Neurosci, 12, 41.

Halim, A. (2009). *Human Anatomy: Head, Neck And Brain.* New Delhi: I.K. International Publishing House Pvt. Ltd.

- Hama, A., Sagen, J. (2010). *Antinociceptive effect of riluzole in rats with neuropathic spinal cord injury pain*. J Neurotrauma, 28, 127-134.
- Han, B.S., Hong, J.H., Hong, C., Yeo, S.S., Lee, D., Cho, H.K. et al. (2004). *Location of the corticospinal tract at the corona radiata in human brain*. Brain Res, 1326, 75-80.
- Harrop, J.S., Hunt, G.E., Vaccaro, A.R., (2004). *Conus medullaris and cauda equina syndrome as a result of traumatic injuries: management principles*. Neurosurg Focus, 16, e4.
- Hashmi, J.A., Davis, K.D. (2009). *Women experience greater heat pain adaptation and habituation than men*. Pain, 145, 350-357.
- Heinricher, M.M., Tavares, I., Leith, J.L., Lumb, B.M. (2009). *Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity*. Brain Res Rev, 60, 214-225.
- Henderson, L.A., Gustin, S.M., Macey, P.M., Wrigley, P.J., Siddall, P.J. (2011). *Functional reorganization of the brain in humans following spinal cord injury: evidence for underlying changes in cortical anatomy*. J Neurosci, 31, 2630-2637.
- Hermann, G.E., Holmes, G.M., Rogers, R.C., Beattie, M.S., Bresnahan, J.C. (2003). *Descending spinal projections from the rostral gigantocellular reticular nuclei complex*. J Comp Neurol, 455, 210-221.
- Hermanussen, S., Do, M., Cabot, P. J. (2004). *Reduction of beta-endorphin-containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes*. Anesth Analg, 98, 723-729, table of contents.
- Herrero, M.J., Blanch, J., Peri, J.M., De Pablo, J., Pintor, L., Bulbena, A. (2003). *A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population*. Gen Hosp Psychiatry, 25, 277-283.
- Hirano, T., Zeredo, J.L., Kimoto, M., Moritaka, K., Nasution, F.H., Toda, K. (2008). *Disinhibitory involvement of the anterior cingulate cortex in the descending*

antinociceptive effect induced by electroacupuncture stimulation in rats. Am J Chin Med, 36, 569-577.

Holden, J.E., Farah, E.N., Jeong, Y. (2005). *Stimulation of the lateral hypothalamus produces antinociception mediated by 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT3 receptors in the rat spinal cord dorsal horn. Neuroscience, 135, 1255-1268.*

Holden, J.E., Pizzi, J. A. (2008). *Lateral hypothalamic-induced antinociception may be mediated by a substance P connection with the rostral ventromedial medulla. Brain Res, 1214, 40-49.*

Holden, J.E., Pizzi, J. A., Jeong, Y. (2009). *An NK1 receptor antagonist microinjected into the periaqueductal gray blocks lateral hypothalamic-induced antinociception in rats. Neurosci Lett, 453, 115-119.*

Horvath, G., Kekesi, G. (2006). *Interaction of endogenous ligands mediating antinociception. Brain Res Rev, 52, 69-92.*

Hsieh, J.T., Wolfe, D.L., Miller, W.C., Curt, A. (2008). *Spasticity outcome measures in spinal cord injury: psychometric properties and clinical utility. Spinal Cord, 46, 86-95.*

Hua, S., Cabot, P.J. (2010). *Mechanisms of peripheral immune-cell-mediated analgesia in inflammation: clinical and therapeutic implications. Trends Pharmacol Sci, 31, 427-433.*

Hulsebosch, C.E. (2008). *Gliopathy ensures persistent inflammation and chronic pain after spinal cord injury. Exp Neurol, 214, 6-9.*

Hulsebosch, C.E., Hains, B.C., Crown, E.D., Carlton, S.M. (2009). *Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. Brain Res Rev, 60, 202-213.*

Hunanyan, A.S., Petrosyan, H.A., Alessi, V., Arvanian, V.L. (2012). *Repetitive spinal electromagnetic stimulation opens a window of synaptic plasticity in damaged spinal cord: role of NMDA receptors. J Neurophysiol, 107, 3027-3039.*

IASP (2010). *Pharmacological Management of Neuropathic Pain*. Pain. Clinical updates, 18, 1-8.

Jacobson, K.A., Costanzi, S. (2012). *New insights for drug design from the X-ray crystallographic structures of G-protein-coupled receptors*. Mol Pharmacol, 82, 361-371.

James, N.D., Bartus, K., Grist, J., Bennett, D.L., McMahon, S.B., Bradbury, E.J. (2011). *Conduction failure following spinal cord injury: functional and anatomical changes from acute to chronic stages*. J Neurosci, 31, 18543-18555.

Jang, S.H. (2011). *Somatotopic arrangement and location of the corticospinal tract in the brainstem of the human brain*. Yonsei Med J, 52, 553-557.

Jasmin, L., Tien, D., Weinshenker, D., Palmiter, R.D., Green, P.G., Janni, G. et al. (2002). *The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline*. Proc Natl Acad Sci U S A, 99, 1029-1034.

Jasmin, L., Vit, J.P., Bhargava, A., Ohara, P.T. (2010). *Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control?* Neuron Glia Biol, 6, 63-71.

Jensen, K.B., Kosek, E., Wicksell, R., Kemani, M., Olsson, G., Merle, J.V. et al. (2011). *A new definition of neuropathic pain*. Pain, 152, 2204-2205.

Jensen, K.B., Kosek, E., Wicksell, R., Kemani, M., Olsson, G., Merle, J.V. et al. (2012). *Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia*. Pain, 153, 1495-1503.

Jensen, M.P., Hirsh, A.T., Molton, I.R., Bamer, A.M. (2009). *Sleep problems in individuals with spinal cord injury: frequency and age effects*. Rehabil Psychol, 54, 323-331.

Johnson, K.O., Yoshioka, T., Vega-Bermudez, F. (2000). *Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand*. J Clin Neurophysiol, 17, 539-558.

Jones, S.L., Light, A.R. (1992). *Serotonergic medullary raphespinal projection to the lumbar spinal cord in the rat: a retrograde immunohistochemical study*. J Comp Neurol, 322, 599-610.

Julius, D., Basbaum, A.I. (2001). *Molecular mechanisms of nociception*. Nature, 413, 203-210.

Jung, S.H., Shin, J.E., Jeong, Y.S., Shin, H.I. (2008). *Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations*. Clin Neurophysiol, 119, 71-79.

Kager, I., Mousa, S.A., Sieper, J., Stein, C., Pipam, W., Likar, R. (2011). *Blockade of intra-articular adrenergic receptors increases analgesic demands for pain relief after knee surgery*. Rheumatol Int, 31, 1299-1306.

Kakigi, R. (1994). *Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation*. J Neurol Sci, 125, 198-205.

Kandel, E., Schwartz, J. (2000). *Principles of Neural Science* New York: McGraw-Hill Medical.

Kang, S.Y., Roh, D.H., Yoon, S.Y., Moon, J.Y., Kim, H.W., Lee, H.J. et al. (2012). *Repetitive treatment with diluted bee venom reduces neuropathic pain via potentiation of locus coeruleus noradrenergic neuronal activity and modulation of spinal NR1 phosphorylation in rats*. J Pain, 13, 155-166.

Kato, G., Yasaka, T., Katafuchi, T., Furue, H., Mizuno, M., Iwamoto, Y. et al. (2006). *Direct GABAergic and glycinergic inhibition of the substantia gelatinosa from the rostral ventromedial medulla revealed by in vivo patch-clamp analysis in rats*. J Neurosci, 26, 1787-1794.

Khodorova, A., Navarro, B., Jouaville, L.S., Murphy, J.E., Rice, F.L., Mazurkiewicz, J.E. et al. (2003). *Endothelin-B receptor activation triggers an endogenous analgesic cascade at sites of peripheral injury*. Nat Med, 9, 1055-1061.

- Kida, N., Sokabe, T., Kashio, M., Haruna, K., Mizuno, Y., Suga, Y. et al. (2012). *Importance of transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in epidermal barrier function in human skin keratinocytes*. *Pflügers Arch*, 463, 715-725.
- Kim, S.K., Park, J.H., Bae, S.J., Kim, J.H., Hwang, B.G., Min, B.I. et al. (2005). *Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors*. *Exp Neurol*, 195, 430-436.
- Kiran, S. (2012). *Human Anatomy: Dissection Manual*. New Delhi: JP Medical Ltd.
- Kirshblum, S.C., Burns, S.P., Biering-Sorensen, F., Donovan, W., Graves, D.E., Jha, A. et al. (2012). *International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011)*. *J Spinal Cord Med*, 34, 535-546.
- Kleinbohl, D., Holzl, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., Osswald, P.M. (1999). *Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients*. *Pain*, 81, 35-43.
- Kodama, M., Aono, K., Masakado, Y. (2009). *Changes in sensory functions after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the motor cortex*. *Tokai J Exp Clin Med*, 34, 122-129.
- Kofler, M., Kronenberg, M.F., Brenneis, C., Felber, A., Saltuari, L. (2003). *Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions*. *J Neurol Sci*, 216, 67-79.
- Kofler, M., Kumru, H., Stetkarova, I., Ruegg, S., Fuhr, P., Leis, A. A. (2009). *Cutaneous silent periods are not affected by the antihistaminic drug cetirizine*. *Clin Neurophysiol*, 120, 1016-1019.
- Kong, J., Tu, P.C., Zyloney, C., Su, T.P. (2010). *Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study*. *Behav Brain Res*, 211, 215-219.
- Kramer, J.L., Haefeli, J., Curt, A., Steeves, J.D. (2011). *Increased baseline temperature improves the acquisition of contact heat evoked potentials after spinal cord injury*. *Clin Neurophysiol*, 123, 582-589.

Krause, J.S., Saunders, L.L. (2011). *Health, secondary conditions, and life expectancy after spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 92, 1770-1775.

Krause, P., Foerderreuther, S., Straube, A. (2005). *Effects of conditioning peripheral repetitive magnetic stimulation in patients with complex regional pain syndrome*. Neurol Res, 27, 412-417.

Krause, P., Straube, A. (2008). *Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects*. Neurol Res, 30, 690-694.

Kumru, H., Opisso, E., Valls-Sole, J., Kofler, M. (2009). *The effect of a prepulse stimulus on the EMG rebound following the cutaneous silent period*. J Physiol, 587, 587-595.

Kumru, H., Soler, D., Vidal, J., Tormos, J.M., Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J. (2012). *Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain*. Clin Neurophysiol, 123, 598-604.

Kvarnstrom, A., Karlsten, R., Quiding, H., Gordh, T., (2004). *The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury*. Acta Anaesthesiol Scand, 48, 498-506.

Kwon, B.K., Tetzlaff, W., Grauer, J.N., Beiner, J., Vaccaro, A.R. (2004). *Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury*. Spine J, 4, 451-464.

LaMotte, C. (1977). *Distribution of the tract of Lissauer and the dorsal root fibers in the primate spinal cord*. J Comp Neurol, 172, 529-561.

Lang, N., Siebner, H.R., Ernst, D., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N. et al. (2004). *Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects*. Biol Psychiatry, 56, 634-639.

Latremoliere, A., Woolf, C.J. (2009). *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. J Pain, 10, 895-926.

- Lautenbacher, S., Kunz, M., Burkhardt, S. (2008). *The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter?* Pain, 140, 429-435.
- Lautenbacher, S., Rollman, G.B. (1997). *Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia.* Clin J Pain, 13, 189-196.
- Lautenbacher, S., Roscher, S., Strian, F. (2002). *Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition.* Eur J Pain, 6, 365-374.
- Lee, D.H., Claussen, G.C., Oh, S. (2004). *Clinical nerve conduction and needle electromyography studies.* J Am Acad Orthop Surg, 12, 276-287.
- Lee, M.C., Zambreanu, L., Menon, D.K., Tracey, I. (2008). *Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans.* J Neurosci, 28, 11642-11649.
- Leem, J.W., Kim, H.K., Hulsebosch, C.E., Gwak, Y.S. (2010). *Ionotropic glutamate receptors contribute to maintained neuronal hyperexcitability following spinal cord injury in rats.* Exp Neurol, 224, 321-324.
- Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., Nguyen, J.P. (2006). *Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain.* Neurology, 67, 1568-1574.
- Leonard, G., Goffaux, P., Mathieu, D., Blanchard, J., Kenny, B., Marchand, S. (2009). *Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia.* Pain, 147, 217-223.
- Lesniak, A., Lipkowski, A.W. (2011). *Opioid peptides in peripheral pain control.* Acta Neurobiol Exp (Wars), 71, 129-138.
- Leung, A., Donohue, M., Xu, R., Lee, R., Lefaucheur, J.P., Khedr, E.M. et al. (2009). *rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis.* J Pain, 10, 1205-1216.

Lewis, G.N., Heales, L., Rice, D.A., Rome, K., McNair, P.J. (2012a). *Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways*. Pain Res Manag, 17, 98-102.

Lewis, G.N., Rice, D.A., McNair, P.J. (2012b). *Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis*. J Pain, 13, 936-944.

Lidal, I.B., Jensen, A.E., Larsen, T.W., Stanghelle, J.K. (2013). *Fatigue in persons who have lived with spinal cord injury for >20 years*. Spinal Cord, 51, 103-108.

Lin, V.W., Cardenas, D.D., Cutter, N.C. (2003). *Spinal Cord Medicine: Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing.

Linderorth, B., Meyerson, B.A. (2010). *Spinal cord stimulation: exploration of the physiological basis of a widely used therapy*. Anesthesiology, 113, 1265-1267.

Linnman, C., Beucke, J.C., Jensen, K.B., Gollub, R.L., Kong, J. (2012). *Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity*. Pain, 153, 444-454.

Livecchi, M.A. (2011). *Spinal cord injury*. Continuum (Minneap Minn), 17, 568-583.

Lo, Y.L., Fook-Chong, S., Huerto, A.P., George, J.M. (2011). *A randomized, placebo-controlled trial of repetitive spinal magnetic stimulation in lumbosacral spondylotic pain*. Pain Med, 12, 1041-1045.

Madsen, C.S., Johnsen, B., Fuglsang-Frederiksen, A., Jensen, T.S., Finnerup, N.B. (2012a). *The effect of nerve compression and capsaicin on contact heat-evoked potentials related to Delta- and C-fibers*. Neuroscience, 223, 92-101.

Madsen, C.S., Johnsen, B., Fuglsang-Frederiksen, A., Jensen, T.S., Finnerup, N.B. (2012b). *Increased contact heat pain and shortened latencies of contact heat evoked potentials following capsaicin-induced heat hyperalgesia*. Clin Neurophysiol, 123, 1429-1436.

- Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000). *Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation*. Clin Neurophysiol, 111, 800-805.
- Maier, C., Baron, R., Tolle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F. et al. (2010). *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes*. Pain, 150, 439-450.
- Malinovsky, L. (1996). *Sensory nerve formations in the skin and their classification*. Microsc Res Tech, 34, 283-301.
- Marieb, E., Hoehn, K., (2007). *Human Anatomy & Physiology*. San Francisco: Pearson-Benjamin Cummings.
- Marinelli, S., Vaughan, C.W., Schnell, S.A., Wessendorf, M.W., Christie, M.J. (2002). *Rostral ventromedial medulla neurons that project to the spinal cord express multiple opioid receptor phenotypes*. J Neurosci, 22, 10847-10855.
- Martin, L., Borckardt, J.J., Reeves, S.T., Frohman, H., Beam, W., Nahas, Z. et al. (2013). *A Pilot Functional MRI Study of the Effects of Prefrontal rTMS on Pain Perception*. Pain Med, 14, 999-1009.
- Martini, F. (2007). *Anatomy and Physiology*. Jurong: Pearson Education.
- Mason, P. (2001). *Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions*. Annu Rev Neurosci, 24, 737-777.
- Matlin, M., Foley, H. (1996). *Sensación y Percepción*. México D. F. : Prentice Hall.
- McCoy, D.D., Knowlton, W.M., McKemy, D.D. (2011). *Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 300, R1278-1287.

McKay, W.B., Lim, H.K., Priebe, M.M., Stokic, D.S., Sherwood, A.M. (2004). *Clinical neurophysiological assessment of residual motor control in post-spinal cord injury paralysis*. Neurorehabil Neural Repair, 18, 144-153.

Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T.D., Watson, A., Flaten, M.A. (2011). *The placebo effect: advances from different methodological approaches*. J Neurosci, 31, 16117-16124.

Melzack, R., Wall, P.D. (1965). *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 150, 971-979.

Mendoza, J., Foundas, A. (2008). *The Clinical neuroanatomy. A neurobehavioral approach*. New York: Springer.

Milne, R.J., Kay, N.E., Irwin, R.J. (1991). *Habituation to repeated painful and non-painful cutaneous stimuli: a quantitative psychophysical study*. Exp Brain Res, 87, 438-444.

Minassian, K., Hofstoetter, U., Tansey, K., Mayr, W. (2012). *Neuromodulation of lower limb motor control in restorative neurology*. Clin Neurol Neurosurg, 114, 489-497.

Mingaila, S., Krisciunas, A. (2005). *[Influence of complications on independence of patients with spinal cord injury in early rehabilitation]*. Medicina (Kaunas), 41, 649-654.

Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Musso, F., Schlemper, V., Wittsack, H.J. et al. (2009a). *Brain activation patterns underlying fast habituation to painful laser stimuli*. Int J Psychophysiol, 75, 16-24.

Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Musso, F., Wittsack, H.J., Saleh, A. et al. (2009b). *Laser-evoked potential P2 single-trial amplitudes covary with the fMRI BOLD response in the medial pain system and interconnected subcortical structures*. Neuroimage, 45, 917-926.

- Monconduit, L., Bourgeais, L., Bernard, J.F., Le Bars, D., Villanueva, L. (1999). *Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex*. J Neurosci, 19, 9063-9072.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., Yarnitsky, D., (2011). *Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study*. Pain, 152, 1469-1477.
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G., Yarnitsky, D. (2010). *'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction?* Pain, 150, 113-120.
- Moore, K.L., Agur, A.R., Moore, M.E. (2007). *Anatomía con orientación clínica*. México D.F.: Médica Panamericana
- Morgan, M.M., Whittier, K. L., Hegarty, D. M., Aicher, S. A. (2008). *Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla*. Pain, 140, 376-386.
- Mouraux, A., Plaghki, L. (2006). *Are the processes reflected by late and ultra-late laser evoked potentials specific of nociception?* Suppl Clin Neurophysiol, 59, 197-204.
- Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., Schepelmann, K., Oertel, W.H.et al. (2009). *Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80, 24-28.
- Naert, A.L., Kehlet, H., Kupers, R. (2008). *Characterization of a novel model of tonic heat pain stimulation in healthy volunteers*. Pain, 138, 163-171.
- Naidich, T.P., Duvernoy, H.M., Delman, B.N., Sorensen, A.G., Kollias, S.S., Haacke, E.M., (2007). *Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum*. Wien: Springer.
- Narváez Sarmiento, I.M., Hernández Santos, J.R., Tenopala Villegas, S., Jiménez Ramos, A., Cardona Hurtado, G., Torres Huerta, J.C. (2010). *Bomba de infusión intratecal implantable en pacientes con dolor crónico. Evaluación de la discapacidad y la calidad de vida*. Rev. Soc. Esp. Dolor 17, 268-273.

- Neubert, M.J., Kincaid, W., Heinricher, M.M. (2004). *Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla*. Pain, 110, 158-165.
- New, P.W., Farry, A., Baxter, D., Noonan, V. K. (2012). *Prevalence of non-traumatic spinal cord injury in Victoria, Australia*. Spinal Cord, 51, 99-102.
- New, P.W., Simmonds, F., Stevermuer, T. (2011). *A population-based study comparing traumatic spinal cord injury and non-traumatic spinal cord injury using a national rehabilitation database*. Spinal Cord, 49, 397-403.
- Nickel, F.T., Ott, S., Mohringer, S., Saake, M., Dorfler, A., Seifert, F. et al. (2013). *Brain correlates of short-term habituation to repetitive electrical noxious stimulation*. Eur J Pain.
- Nielsen, J.F., Sinkjaer, T. (1997). *Long-lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 3, 18-30.
- Niesters, M., Dahan, A., Swartjes, M., Noppers, I., Fillingim, R.B., Aarts, L. et al. (2011). *Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers*. Pain, 152, 656-663.
- Nir, R.R., Granovsky, Y., Yarnitsky, D., Sprecher, E., Granot, M. (2011). *A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation*. Eur J Pain, 15, 491-497.
- Nizard, J., Lefaucheur, J.P., Helbert, M., de Chauvigny, E., Nguyen, J.P. (2012). *Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain*. Discov Med, 14, 21-31.
- Noonan, V.K., Fingas, M., Farry, A., Baxter, D., Singh, A., Fehlings, M.G. et al. (2012). *Incidence and prevalence of spinal cord injury in Canada: a national perspective*. Neuroepidemiology, 38, 219-226.
- NSCISC. (2012). Lesión de la médula espinal. Datos y Cifras a la Vista.

- O'Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., Desouza, L.H. (2011). *Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis*. Eur J Phys Rehabil Med, 47, 309-326.
- O'Sullivan, S., Schmitz, T., (2007). *Physical Rehabilitation*,. Philadelphia: F a Davis Company.
- Obermann, M., Katsarava, Z., Esser, S., Sommer, C., He, L., Selter, L.et al. (2008). *Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy*. Pain, 138, 79-86.
- Ohara, S., Lenz, F.A. (2003). *Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus*. J Neurophysiol, 90, 2367-2377.
- Olesen, S.S., Hansen, T.M., Graversen, C., Valeriani, M., Drewes, A.M. (2013). *Cerebral excitability is abnormal in patients with painful chronic pancreatitis*. Eur J Pain, 17, 46-54.
- Oono, Y., Fujii, K., Motohashi, K., Umino, M. (2008). *Diffuse noxious inhibitory controls triggered by heterotopic CO2 laser conditioning stimulation decreased the SEP amplitudes induced by electrical tooth stimulation with different intensity at an equally inhibitory rate*. Pain, 136, 356-365.
- Oono, Y., Wang, K., Svensson, P., Arendt-Nielsen, L. (2012). *Conditioned pain modulation evoked by a mechanical craniofacial stimulus is not influenced by noxious stimulation of the temporomandibular joint*. J Orofac Pain, 26, 105-116.
- Ossipov, M.H. (2012). *The Perception and Endogenous Modulation of Pain*. Scientifica, 1-25.
- Owen, J.C., Whitton, P.S. (2006). *Chronic treatment with antidepressant drugs reversibly alters NMDA mediated regulation of extracellular 5-HT in rat frontal cortex*. Brain Res Bull, 70, 62-67.

Page, A.J., O'Donnell, T.A., Cooper, N.J., Young, R.L., Blackshaw, L.A. (2009). *Nitric oxide as an endogenous peripheral modulator of visceral sensory neuronal function*. J Neurosci, 29, 7246-7255.

Papazian, O., Alfonso, I., Luzondo, R. (2007). *[Medical and surgical indications of evoked potentials]*. Medicina (B Aires), 67, 647-660.

Park, B.S., Park, J., Koh, S.H., Choi, H., Yu, H.J., Lee, K.E. et al. (2012). *Conus medullaris syndrome as a complication of radioisotope cisternography*. Can J Neurol Sci, 39, 347-351.

Pascual-Leone, A., Freitas, C., Oberman, L., Horvath, J.C., Halko, M., Eldaief, M. et al. (2011). *Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI*. Brain Topogr, 24, 302-315.

Pascual-Leone, A., Tormos, J.M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., Catala, M.D. (1998). *Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation*. J Clin Neurophysiol, 15, 333-343.

Pedrajas-Navas, J.M., Molino-González, A.M. (2008). *Neuro-medical bases of pain*. Clínica y Salud, 19, 277-293.

Pell, G.S., Roth, Y., Zangen, A. (2011). *Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms*. Prog Neurobiol, 93, 59-98.

Perena, M., Perena, M.F., Rodrigo-Royo, M.D., Romera, E., (2000). *Neuroanatomy of pain*. Rev Soc Esp Dolor, 7, 5-10.

Perez, C. (2011). *Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en España, 2000-2008*. pp. 23-26.

Pertovaara, A. (1999). *The influence of stimulus temperature rise rate, adapting temperature, and stimulus duration on suprathreshold responses evoked by noxious heat in the glabrous skin of the limb. Comparison of neuronal discharge in the rat spinal dorsal horn with human sensations*. Exp Brain Res, 126, 482-494.

- Peters, M.L., Schmidt, A.J., Van den Hout, M.A., Koopmans, R., Sluijter, M.E. (1992). *Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)*. Pain, 50, 177-187.
- Phillips, R.S., Cleary, D.R., Nalwalk, J.W., Arttamangkul, S., Hough, L.B., Heinricher, M.M. (2012). *Pain-facilitating medullary neurons contribute to opioid-induced respiratory depression*. J Neurophysiol, 108, 2393-2404.
- Picarelli, H., Teixeira, M.J., de Andrade, D.C., Myczkowski, M.L., Luvisotto, T.B., Yeng, L.T. et al. (2010). *Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I*. J Pain, 11, 1203-1210.
- Pocock, G., Richards, C. (2005). *Fisiología humana: la base de la medicina*. Barcelona: Masson.
- Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E.L., Drangsholt, M.T. (2010). *Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review*. Pain, 150, 309-318.
- Price, T.J., Cervero, F., Gold, M.S., Hammond, D.L., Prescott, S.A. (2009). *Chloride regulation in the pain pathway*. Brain Res Rev, 60, 149-170.
- Pud, D., Granovsky, Y., Yarnitsky, D. (2009). *The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans*. Pain, 144, 16-19.
- Quinn, K.P., Dong, L., Golder, F.J., Winkelstein, B.A. (2010). *Neuronal hyperexcitability in the dorsal horn after painful facet joint injury*. Pain, 151, 414-421.
- Quintana-Gonzales, A., Sotomayor-Espichan, R., Martinez-Romero, M., Kuroki-Garcia, C. (2012). *[Nontraumatic spinal cord injury: etiology, demography and clinics]*. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 28, 633-638.
- Rasmussen, P.V., Sindrup, S.H., Jensen, T.S., Bach, F.W. (2004). *Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain*. Pain, 110, 461-469.

Rey-Perez, A. (2008). *Dolor Neuropático: Neurología Caso a Caso*. Madrid: Ed Panamericana

Riley, J.L., 3rd King, C.D., Wong, F., Fillingim, R.B., Mauderli, A.P. (2010). *Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults*. Pain, 150, 153-160.

Rintala, D.H., Holmes, S.A., Courtade, D., Fiess, R.N., Tastard, L.V., Loubser, P.G. (2007). *Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 88, 1547-1560.

Robert, R., Perrouin-Verbe, B., Albert, T., Bussel, B., Hamel, O. (2009). *Chronic neuropathic pain in spinal cord injured patients: what is the effectiveness of surgical treatments excluding central neurostimulations?* Ann Phys Rehabil Med, 52, 194-202.

Roberts, K., Papadaki, A., Goncalves, C., Tighe, M., Atherton, D., Shenoy, R. et al. (2008). *Contact Heat Evoked Potentials Using Simultaneous Eeg And Fmri And Their Correlation With Evoked Pain*. BMC Anesthesiol, 8, 8.

Roby-Brami, A., Bussel, B., Willer, J.C., Le Bars, D. (1987). *An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop*. Brain, 110 (Pt 6), 1497-1508.

Rodriguez-Munoz, M., Sanchez-Blazquez, P., Vicente-Sanchez, A., Berrocoso, E., Garzon, J. (2011). *The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control*. Neuropsychopharmacology, 37, 338-349.

Rodríguez, B.G. (2009). *Traumatismo raquimedular*. Madrid: Díaz de Santos.

Rodriguez Franco, L., Cano Garcia, F.J., Blanco Picabia, A. (2004). *[Assessment of chronic pain coping strategies]*. Actas Esp Psiquiatr, 32, 82-91.

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A. et al. (2006). *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 123, 231-243.

- Rossi, P., Pierelli, F., Parisi, L., Perrotta, A., Bartolo, M., Amabile, G. et al. (2003). *Effect of painful heterotopic stimulation on the cutaneous silent period in the upper limbs*. Clin Neurophysiol, 114, 1-6.
- Rothkegel, H., Sommer, M., Paulus, W. (2010). *Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects*. Clin Neurophysiol, 121, 426-430.
- Rowland, L.P., Pedley, T.A., (2009). *Merritt's Neurology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sakas, D.E., Panourias, I.G., Simpson, B.A., Krames, E.S. (2007). *An introduction to operative neuromodulation and functional neuroprosthetics, the new frontiers of clinical neuroscience and biotechnology*. Acta Neurochir Suppl, 97, 3-10.
- Sandkuhler, J. (1996). *The organization and function of endogenous antinociceptive systems*. Prog Neurobiol, 50, 49-81.
- Sarlani, E., Grace, E.G., Reynolds, M.A., Greenspan, J.D. (2004). *Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation*. Pain, 109, 115-123.
- Sarnthein, J., Jeanmonod, D. (2008). *High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain*. Neuroimage, 39, 1910-1917.
- Sato, T., Nagai, H. (2002). *Sacral magnetic stimulation for pain relief from pudendal neuralgia and sciatica*. Dis Colon Rectum, 45, 280-282.
- Sawynok, J. (2003). *Topical and peripherally acting analgesics*. Pharmacol Rev, 55, 1-20.
- Schepers, R.J., Ringkamp, M., (2010). *Thermoreceptors and thermosensitive afferents*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34, 177-184.
- Schmidt, S., Naranjo, J.R., Brenneisen, C., Gundlach, J., Schultz, C., Kaube, H. et al. (2012). *Pain ratings, psychological functioning and quantitative EEG in a controlled study of chronic back pain patients*. PLoS One, 7, e31138.

- Schneider, G.S. (2010). *Anterior spinal cord syndrome after initiation of treatment with atenolol*. J Emerg Med, 38, e49-52.
- Schomberg, D., Olson, J. K. (2012). *Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states*. Exp Neurol, 234, 262-270.
- Schreiter, A., Gore, C., Labuz, D., Fournie-Zaluski, M.C., Roques, B.P., Stein, C. et al. (2012). *Pain inhibition by blocking leukocytic and neuronal opioid peptidases in peripheral inflamed tissue*. FASEB J, 26, 5161-5171.
- Schwartz, E.D., Flanders, A.E., (2006). *Spinal Trauma: Imaging, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Seifert, F., Maihofner, C. (2011). *Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity*. Curr Opin Anaesthesiol, 24, 515-523.
- Serra, J. (2012). *Microneurography: towards a biomarker of spontaneous pain*. Pain, 153, 1989-1990.
- Serrano-Atero, M.S., Peramo, F., Cañas, A., García-Saura, P., Serrano-Álvarez, C., Caballero, J., (2002). *Descending modulation of nociceptive information (I)*. Rev Soc Esp Dolor, 9, 382-390.
- Short, E.B., Borckardt, J.J., Anderson, B.S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S.T. et al. (2011). *Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study*. Pain, 152, 2477-2484.
- Siddall, P.J., Cousins, M.J., Otte, A., Griesing, T., Chambers, R., Murphy, T.K. (2006). *Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial*. Neurology, 67, 1792-1800.
- Siddall, P.J., Molloy, A.R., Walker, S., Mather, L.E., Rutkowski, S.B., Cousins, M.J. (2000). *The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury*. Anesth Analg, 91, 1493-1498.

- Siebner, H.R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., Rothwell, J. C. (2004). *Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex*. J Neurosci, 24, 3379-3385.
- Simon, A., Shenton, F., Hunter, I., Banks, R.W., Bewick, G.S. (2010). *Amiloride-sensitive channels are a major contributor to mechanotransduction in mammalian muscle spindles*. J Physiol, 588, 171-185.
- Simone, D.A., Kajander, K.C. (1997). *Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold*. J Neurophysiol, 77, 2049-2060.
- Smania, N., Corato, E., Fiaschi, A., Pietropoli, P., Aglioti, S.M., Tinazzi, M. (2003). *Therapeutic effects of peripheral repetitive magnetic stimulation on myofascial pain syndrome*. Clin Neurophysiol, 114, 350-358.
- Smania, N., Corato, E., Fiaschi, A., Pietropoli, P., Aglioti, S.M., Tinazzi, M. (2005). *Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome*. J Neurol, 252, 307-314.
- Snaith, R.P., Zigmond, A.S. (1986). *The hospital anxiety and depression scale*. Br Med J (Clin Res Ed), 292, 344.
- Snell, R.S. (2010). *Clinical Neuroanatomy*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
- Sommer, M., Norden, C., Schmack, L., Rothkegel, H., Lang, N., Paulus, W. (2013). *Opposite optimal current flow directions for induction of neuroplasticity and excitation threshold in the human motor cortex*. Brain Stimul, 6, 363-370.
- Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., D Repella J., Willis, M.W., Herscovitch, P.et al. (2000). *Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients*. Biol Psychiatry, 48, 1133-1141.
- Stanfa, L.C., Dickenson, A.H. (1994). *Enhanced alpha-2 adrenergic controls and spinal morphine potency in inflammation*. Neuroreport, 5, 469-472.

Stanwell, P., Siddall, P., Keshava, N., Cocuzzo, D., Ramadan, S., Lin, A. et al. (2010). *Neuro magnetic resonance spectroscopy using wavelet decomposition and statistical testing identifies biochemical changes in people with spinal cord injury and pain*. Neuroimage, 53, 544-552.

Staud, R. (2013). *Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions*. Expert Rev Neurother, 12, 577-585.

Staud, R., Bovee, C.E., Robinson, M.E., Price, D.D. (2008). *Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation*. Pain, 139, 315-323.

Staud, R., Craggs, J.G., Robinson, M.E., Perlstein, W.M., Price, D.D. (2007). *Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain*. Pain, 129, 130-142.

Staud, R., Robinson, M.E., Goldman, C.T., Price, D.D. (2011). *Attenuation of experimental pain by vibro-tactile stimulation in patients with chronic local or widespread musculoskeletal pain*. Eur J Pain, 15, 836-842.

Stein, C., Clark, J.D., Oh, U., Vasko, M.R., Wilcox, G.L., Overland, A.C. et al. (2009). *Peripheral mechanisms of pain and analgesia*. Brain Res Rev, 60, 90-113.

Struppler, A., Binkofski, F., Angerer, B., Bernhardt, M., Spiegel, S., Drzezga, A. et al. (2007). *A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2O15 study*. Neuroimage, 36 Suppl 2, T174-186.

Suzuki, M., Watanabe, Y., Oyama, Y., Mizuno, A., Kusano, E., Hirao, A. et al. (2003). *Localization of mechanosensitive channel TRPV4 in mouse skin*. Neurosci Lett, 353, 189-192.

Swanson, A.G., Buchan, G.C., Alvord, E.C., Jr. (1965). *Anatomic Changes in Congenital Insensitivity to Pain. Absence of Small Primary Sensory Neurons in Ganglia, Roots, and Lissauer's Tract*. Arch Neurol, 12, 12-18.

- Takeda, M., Tanimoto, T., Ikeda, M., Kadoi, J., Matsumoto, S. (2004). *Activation of GABAB receptor inhibits the excitability of rat small diameter trigeminal root ganglion neurons*. Neuroscience, 123, 491-505.
- Tan, A.M., Waxman, S.G. (2012). *Spinal cord injury, dendritic spine remodeling, and spinal memory mechanisms*. Exp Neurol, 235, 142-151.
- Tate, D.G., Forchheimer, M.B., Karana-Zebari, D., Chiodo, A.E., Kendall Thomas, J.Y. (2012). *Depression and pain among inpatients with spinal cord injury and spinal cord disease: differences in symptoms and neurological function*. Disabil Rehabil, 35, 1204-1212.
- Taylor, J.S., Neal, R.I., Harris, J., Ford, T.W., Clarke, R.W. (1991). *Prolonged inhibition of a spinal reflex after intense stimulation of distant peripheral nerves in the decerebrated rabbit*. J Physiol, 437, 71-83.
- Teasell, R.W., Mehta, S., Aubut, J.A., Foulon, B., Wolfe, D.L., Hsieh, J.T. et al. (2010). *A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil, 91, 816-831.
- Terry, E.L., France, C.R., Bartley, E.J., Delventura, J.L., Kerr, K.L., Vincent, A.L. et al. (2011). *Standardizing procedures to study sensitization of human spinal nociceptive processes: comparing parameters for temporal summation of the nociceptive flexion reflex (TS-NFR)*. Int J Psychophysiol, 81, 263-274.
- To, T.P., Lim, T.C., Hill, S.T., Frauman, A.G., Cooper, N., Kirsa, S.W. et al. (2002). *Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury*. Spinal Cord, 40, 282-285.
- Tortorici, V., Morgan, M.M. (2002). *Comparison of morphine and kainic acid microinjections into identical PAG sites on the activity of RVM neurons*. J Neurophysiol, 88, 1707-1715.
- Tousignant-Laflamme, Y., Page, S., Goffaux, P., Marchand, S. (2008). *An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans*. Brain Res, 1230, 73-79.

Tracey, I. (2008). *Imaging pain*. Br J Anaesth, 101, 32-39.

Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). *The cerebral signature for pain perception and its modulation*. Neuron, 55, 377-391.

Tran, T.D., Wang, H., Tandon, A., Hernandez-Garcia, L., Casey, K.L. (2010). *Temporal summation of heat pain in humans: Evidence supporting thalamocortical modulation*. Pain, 150, 93-102.

Treede, R.D. (1995). *Peripheral acute pain mechanisms*. Ann Med, 27, 213-216.

Treede, R.D., Meyer, R.A., Campbell, J.N. (1998). *Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties*. J Neurophysiol, 80, 1082-1093.

Treister, R., Eisenberg, E., Gershon, E., Haddad, M., Pud, D. (2010). *Factors affecting - and relationships between-different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers*. Eur J Pain, 14, 608-614.

Tremblay, S., Beaulé, V., Proulx, S., de Beaumont, L., Marjanska, M., Doyon, J. et al. (2012). *Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine*. J Neurophysiol, 109, 1343-1349.

Truini, A., Vergari, M., Biasiotta, A., La Cesa, S., Gabriele, M., Di Stefano, G. et al. (2011). *Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans*. Eur J Pain, 15, 1023-1027.

Tzabazis, A.Z., Klukinov, M., Crottaz-Herbette, S., Nemenov, M.I., Angst, M.S., Yeomans, D.C. (2011). *Selective nociceptor activation in volunteers by infrared diode laser*. Mol Pain, 7, 18.

Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Kanazawa, I. (1997). *Magnetic stimulation of the descending and ascending tracts at the foramen magnum level*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 105, 128-131.

- Valencia, C., Kindler, L.L., Fillingim, R.B., George, S.Z. (2013). *Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender*. BMC Musculoskelet Disord, 14, 182.
- van den Berg, M.E., Castellote, J. M., Mahillo-Fernandez, I., de Pedro-Cuesta, J. (2010). *Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review*. Neuroepidemiology, 34, 184-192; discussion 192.
- van den Berg, M.E., Castellote, J. M., Mahillo-Fernandez, I., de Pedro-Cuesta, J. (2012). *Incidence of nontraumatic spinal cord injury: a Spanish cohort study (1972-2008)*. Arch Phys Med Rehabil, 93, 325-331.
- van Wijk, G., Veldhuijzen, D.S. (2010). *Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes*. J Pain, 11, 408-419.
- Vega, J.A., Garcia-Suarez, O., Montano, J.A., Pardo, B., Cobo, J.M. (2009). *The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited new data from the last decade*. Microsc Res Tech, 72, 299-309.
- Veniero, D., Maioli, C., Miniussi, C. (2010). *Potentiation of short-latency cortical responses by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*. J Neurophysiol, 104, 1578-1588.
- Vigui er, F., Michot, B., Hamon, M., Bourgoin, S. (2013). *Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms -Implications of 5-HT and other 5-HT receptor types*. Eur J Pharmacol.
- Villanueva, L., Le Bars, D. (1995). *The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls*. Biol Res, 28, 113-125.
- Villoria, J., Rodríguez, M., Berro, M.J., Stern, A., Sanchez-Magro, I. (2011). *Psychometric validation of the neuropathic pain symptom inventory for its use in Spanish*. J Pain Symptom Manage, 42, 134-146.

- Voets, T., Droogmans, G., Wissenbach, U., Janssens, A., Flockerzi, V., Nilius, B. (2004). *The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels*. Nature, 430, 748-754.
- Vranken, J.H., Dijkgraaf, M. G., Kruis, M. R., van der Vegt, M. H., Hollmann, M. W., Heesen, M. (2008). *Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen*. Pain, 136, 150-157.
- Wang, H.B., Zhao, B., Zhong, Y.Q., Li, K.C., Li, Z.Y., Wang, Q. et al. (2010). *Coexpression of delta- and mu-opioid receptors in nociceptive sensory neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A, 107, 13117-13122.
- Wasner, G. (2010). *Central pain syndromes*. Curr Pain Headache Rep, 14, 489-496.
- Wasner, G., Lee, B.B., Engel, S., McLachlan, E. (2008). *Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury*. Brain, 131, 2387-2400.
- Waxman, S.G. (2002). *Clinical Neuroanatomy*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Wedekind, D., Bandelow, B. (2005). *[The alpha2delta subunit of the voltage-dependent calcium channel. A new pharmaceutical target for psychiatry and neurology]*. Nervenarzt, 76, 888-891.
- Weintraub, M.I., Cole, S.P. (2004). *Pulsed magnetic field therapy in refractory neuropathic pain secondary to peripheral neuropathy: electrodiagnostic parameters--pilot study*. Neurorehabil Neural Repair, 18, 42-46.
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E., Pud, D. (2008). *Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation*. Exp Brain Res, 186, 79-85.
- Werhagen, L., Hultling, C., Molander, C. (2007). *The prevalence of neuropathic pain after non-traumatic spinal cord lesion*. Spinal Cord, 45, 609-615.

- Widerstrom-Noga, E., Pattany, P.M., Cruz-Almeida, Y., Felix, E.R., Perez, S., Cardenas, D.D.et al. (2013). *Metabolite concentrations in the anterior cingulate cortex predict high neuropathic pain impact after spinal cord injury*. Pain, 154, 204-212.
- Wikinski, J., Salgueiro, C. (2003). *La arteria de Adamkiewicz y su papel en la irrigación medular*. Rev. Arg. Anest, 61, 170-181.
- Wilder-Smith, C.H. (2011). *The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders*. Gut, 60, 1589-1599.
- Wilson, J.R., Cadotte, D.W., Fehlings, M.G. (2012). *Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review*. J Neurosurg Spine, 17, 11-26.
- Willer, J.C., Roby, A., Le Bars, D. (1984). *Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli*. Brain, 107 (Pt 4), 1095-1112.
- Willis, W.D., Coggeshall, R.E. (2004). *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord. Ascending sensory tracts and their descending control*. New York: Springer.
- Willis, W.D., Westlund, K. N.. (1997). *Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain*. J Clin Neurophysiol, 14, 2-31.
- Woolf, C.J. (2011). *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain*. Pain, 152, S2-15.
- Wrigley, P.J., Gustin, S.M., Macey, P.M., Nash, P.G., Gandevia, S.C., Macefield, V.G.et al. (2009a). *Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury*. Cereb Cortex, 19, 224-232.
- Wrigley, P.J., Press, S.R., Gustin, S.M., Macefield, V.G., Gandevia, S.C., Cousins, M.J.et al. (2009b). *Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury*. Pain, 141, 52-59.

Wydenkeller, S., Maurizio, S., Dietz, V., Halder, P. (2009). *Neuropathic pain in spinal cord injury: significance of clinical and electrophysiological measures*. Eur J Neurosci, 30, 91-99.

Xerri, C. (2011). *Plasticity of cortical maps: multiple triggers for adaptive reorganization following brain damage and spinal cord injury*. Neuroscientist, 18, 133-148.

Yakhnitsa, V., Linderorth, B., Meyerson, B.A. (1999). *Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy*. Pain, 79, 223-233.

Yaksh, T.L., Hua, X. Y., Kalcheva, I., Nozaki-Taguchi, N., Marsala, M. (1999). *The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input*. Proc Natl Acad Sci U S A, 96, 7680-7686.

Yarnitsky, D. (2010). *Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states*. Curr Opin Anaesthesiol, 23, 611-615.

Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Granot, M. et al. (2010). *Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing*. Eur J Pain, 14, 339.

Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E. et al. (2008). *Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk*. Pain, 138, 22-28.

Yeziarski, R.P. (2009). *Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms*. J Rehabil Res Dev, 46, 95-107.

Zarranz, J. (2010). *Neurología*. Barcelona: Masson-Elsevier.

Zeilig, G., Enosh, S., Rubin-Asher, D., Lehr, B., Defrin, R. (2012). *The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain*. Brain, 135, 418-430.

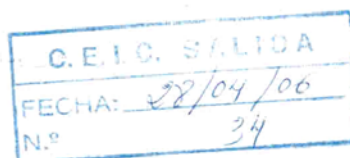
Zubieta, J.K., Stohler, C.S. (2009). *Neurobiological mechanisms of placebo responses*. Ann N Y Acad Sci, 1156, 198-210.

Zunhammer, M., Busch, V., Griesbach, F., Landgrebe, M., Hajak, G., Langguth, B. (2011). *rTMS over the cerebellum modulates temperature detection and pain thresholds through peripheral mechanisms*. Brain Stimul, 4, 210-217 e211.

10. ANEXOS

Anexo I

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Avda. Barber, 30. 45004. Toledo. Teléfono 925 269200



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA


Doña. Enriqueta Muñoz Platón, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

Que con fecha 26 de abril de 2006, este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación: **"NUEVOS MECANISMOS DE LA NOCICEPCION Y DOLOR CLINICO DESPUES DE LA LESION MEDULAR: LA SENSIBILIDAD TERMICA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE LA FISIOPATOLOGIA PERIFERICA Y CENTRAL"**. Inv. principal: Dr. Julián Taylor Green. Grupo Función Sensitivomotora. Hospital Nacional de Paraplégicos, y considera que:

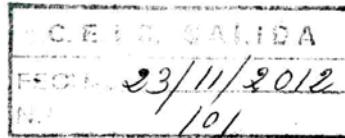
Este C.E.I.C. no encuentra impedimentos éticos para la realización de este proyecto.

Lo que firmo en Toledo a, 28 de abril de 2006.


COMPLEJO HOSPITALARIO
DE TOLEDO
COMITE ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA
Fdo.: Enriqueta Muñoz Platón

Anexo II

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Avda. Barber, 30. 45004. Toledo. Teléfono 925 269200



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

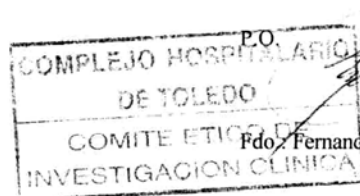
D. Fernando Jiménez Torres, Secretario del Comité Ético de Investigación clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

Que este Comité, en su reunión del día 31 de octubre de 2012, ha evaluado las **aclaraciones** solicitadas por el CEIC del Proyecto de Investigación: **"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA ESPINAL REPETITIVA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO SECUNDARIO A LA LESIÓN MEDULAR"**. Inv. Principal: **D. Julian Scott Taylor**. Sº. Neurología Grupo Función Sensitivomotora. Hospital Nacional de Paraplégicos, y considera que:

Este CEIC aprueba dicho Proyecto de Investigación

Lo que firmo en Toledo, 22 de noviembre de 2012.



Fdo. Fernando Jiménez Torres

Anexo III

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE EN EL PROYECTO:

“TITULO”

De acuerdo con la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Yo, D/Dña, como participante en el estudio en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente:

EXPONGO que:

He leído la hoja de información que se me ha entregado Sí ☐ No ☐

He podido hacer preguntas sobre el estudio Sí ☐ No ☐

He recibido suficiente información sobre el estudio Sí ☐ No ☐

He hablado con (Nombre del investigador).....
en entrevista personal realizada el día dede, de que
entro a formar parte de un estudio clínico.

Comprendo que mi participación es voluntaria Sí ☐ No ☐

Comprendo que puedo retirarme del estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos Sí ☐ No ☐

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto Sí ☐ No ☐

Y, para que así conste, firmo el presente documento.

Toledo, a de de 20....

Firma del participante.....

Nº DNI.....

Firma del investigador.....

Fecha.....

Anexo IV

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

PARA EL PROYECTO:

“TITULO”

De acuerdo con la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Yo, D/Dña , declaro bajo
responsabilidad que D/Dña , como participante en el estudio

Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información
que se le ha entregado Sí ☐ No ☐

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio Sí ☐ No ☐

Ha recibido respuestas satisfactorias a sus preguntas Sí ☐ No ☐

Ha recibido suficiente información sobre el estudio Sí ☐ No ☐

Ha hablado con: (nombre del investigador).....

en entrevista personal realizada el día dede , de que
entra a formar parte de un estudio clínico.

Comprende que su participación es voluntaria Sí ☐ No ☐

Comprende que puede retirarse del estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin
que esto repercuta en sus cuidados médicos Sí ☐ No ☐

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento
para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información
del estudio Sí ☐ No ☐

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento
para que se le hagan las exploraciones requeridas y la aplicación de técnica de estimulación no-
invasiva Sí ☐ No ☐

Y, para que así conste, firmo el presente documento.

Toledo, a de de 20.....

Firma del testigo.....

Firma del investigador.....

Nº DNI.....

Fecha.....

Patient Name _____
Examiner Name _____

Date/Time of Exam _____

ASIA

AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

KEY MUSCLES (Scoring on reverse side)

C5	Elbow flexors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C6	Wrist extensors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C7	Elbow extensors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C8	Finger flexors (less phalanx of middle finger)	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
T1	Finger abductors (little finger)	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM)

(25) (25) (50)

KEY MUSCLES (Scoring on reverse side)

L2	Hip flexors	<input type="checkbox"/>
L3	Knee extensors	<input type="checkbox"/>
L4	Ankle dorsiflexors	<input type="checkbox"/>
L5	Long toe extensors	<input type="checkbox"/>
S1	Ankle plantar flexors	<input type="checkbox"/>

LOWER LIMB TOTAL (MAXIMUM)

(25) (25) (50)

Comments:

Voluntary anal contraction (Yes/No) ☐

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

KEY MUSCLES (Scoring on reverse side)

C5	Elbow flexors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C6	Wrist extensors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C7	Elbow extensors	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
C8	Finger flexors (less phalanx of middle finger)	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>
T1	Finger abductors (little finger)	R	<input type="checkbox"/>	L	<input type="checkbox"/>

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM)

(25) (25) (50)

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1 = altered
2 = normal
NT = not testable

KEY SENSORY POINTS

SCORING

0 = absent
1

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association.

Anexo VI

Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático

(*Neuropathic Pain Symptom Inventory; NPSI*)

Nos gustaría saber si siente dolor espontáneo, que es dolor sin ninguna estimulación. Para cada una de las siguientes preguntas, por favor seleccione el número que mejor describa la *gravedad media de su dolor espontáneo durante las últimas 24 horas*.

1. ¿Siente su dolor como un ardor?

Ningún ardor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor ardor imaginable

2. ¿Siente su dolor como si le apretaran?

No apretón

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor apretón imaginable

3. ¿Siente su dolor como una presión?

Sin presión

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor presión imaginable

4. Durante las últimas 24 horas el dolor ha estado presente: Seleccione la respuesta que mejor describa su caso:

☐ Permanentemente ☐ Entre 8 y 12 horas ☐ Entre 4 y 7 horas
☐ Entre 1 y 3 horas ☐ Menos de 1 hora

Nos gustaría saber si tiene ataques breves de dolor. Para cada una de las siguientes preguntas, por favor, seleccione el número que mejor describa la *gravedad media de sus ataques de dolor durante las últimas 24 horas*.

5. ¿Siente su dolor como una descarga eléctrica?

No descarga

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor descarga posible

6. ¿Siente su dolor como una punzada?

No punzada

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor punzada posible

7. Durante las últimas 24 horas, ¿cuántos ataques de dolor de este tipo ha tenido? Seleccione la respuesta que mejor describa su caso:

☐ Más de 20 ☐ Entre 11 y 20 ☐ Entre 6 y 10
☐ Entre 1 y 5 ☐ Sin ataques de dolor

Anexo VI

Nos gustaría saber si siente dolor provocado o aumentado por rozar, presionar, tener contacto con cosas frías o calientes en el área de dolor. Para cada una de las siguientes preguntas, por favor seleccione el número que mejor describa la *gravedad media de su dolor provocado durante las últimas 24 horas*.

8. ¿Su dolor es provocado o aumentado por rozar el área de dolor?

Sin dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

9. ¿Su dolor es provocado o incrementado por presionar el área de dolor?

Sin dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

10. ¿Su dolor es provocado o aumentado por tener *contacto* con algo frío en el área de dolor?

Sin dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

Nos gustaría saber si siente sensaciones anormales *en el área de dolor*. Para cada una de las siguientes preguntas, por favor, seleccione el número que mejor describa la *gravedad media de sus sensaciones anormales durante las últimas 24 horas*.

11. ¿Siente hormigueo?

Sin hormigueo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor hormigueo posible

12. ¿Siente entumecimiento?

Sin entumec.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor entumec. posible

Anexo VII

Breve Inventario del Dolor

(*Brief Pain Inventory; BPI*)

Instrucción: Aplique el cuestionario valorando la molestia o dolor que percibe **AL NIVEL DE LA LESIÓN MEDULAR** en el área identificada en la Visita Basal **durante la última semana.**

1. Por favor, evalúe su dolor con el número que mejor describa la intensidad máxima de su dolor en la última semana:

Ningún dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

2. Por favor, evalúe su dolor con el número que mejor describa la intensidad mínima de su dolor en la última semana:

Ningún dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

3. Por favor, evalúe su dolor con el número que mejor describa la intensidad media de su dolor en la última semana:

Ningún dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

4. Por favor, evalúe su dolor con el número que mejor describa la intensidad de su dolor ahora mismo:

Ningún dolor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Peor dolor imaginable

5. Señale el número que mejor describa hasta qué punto el dolor le ha afectado en los siguientes aspectos, durante la última semana:

A) Actividades en general

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

B) Estado de ánimo

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

C) Capacidad de deambular

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

Anexo VII

D) Trabajo habitual (influye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

E) Relaciones con otras personas

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

F) Sueño

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

G) Disfrutar de la vida

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

H) Movilidad (capacidad para moverse)

No afecta

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Afecta por completo

Anexo VIII

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

(Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)

Esta prueba está dirigida a determinar cómo te has sentido en la última semana a pesar de que las preguntas están formuladas en presente. Debes elegir entre una de cuatro posibilidades con respecto a la pregunta realizada, rodeando con un círculo la respuesta elegida.

1. Me siento tenso o nervioso (A)

(0) Nunca

(1) A veces

(2) Muchas veces

(3) Todos los días

A

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba (D)

(0) Como siempre

(1) No lo bastante

(2) Sólo un poco

(3) Nada

D

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder (A)

(0) Nada

(1) Un poco, pero me preocupa

(2) Sí, pero no es muy fuerte

(3) Definitivamente, y es muy fuerte

A

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas (D)

(0) Al igual que siempre lo hice

(1) No tanto ahora

(2) Casi nunca

(3) Nunca

D

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones (A)

(0) Sólo en ocasiones

(1) A veces, aunque no muy a menudo

(2) Con bastante frecuencia

(3) La mayoría de las veces

A

6. Me siento alegre (D)

(0) Casi siempre

(1) A veces

(2) No muy a menudo

(3) Nunca

D

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado (A)

(0) Siempre

(1) Por lo general

(2) No muy a menudo

(3) Nunca

A

Anexo VIII

8. Me siento como si cada día estuviera más lento (D)
(0) Nunca
(1) A veces
(2) Muy a menudo
(3) Por lo general en todo momento D
9. Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago (A)
(0) Nunca
(1) En ciertas ocasiones
(2) Con bastante frecuencia
(3) Muy a menudo A
10. He perdido interés por mi aspecto personal (D)
(0) Me preocupo al igual que siempre
(1) Podría tener un poco más cuidado
(2) No me preocupo tanto como debiera
(3) Totalmente D
11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme (A)
(0) Nada
(1) No mucho
(2) Bastante
(3) Mucho A
12. Me siento optimista respecto al futuro (D)
(0) Igual que siempre
(1) Menos de lo que acostumbraba
(2) Mucho menos de lo que acostumbraba
(3) Nada D
13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico (A)
(0) Nada
(1) No muy a menudo
(2) Bastante a menudo
(3) Muy frecuentemente A
14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión (D)
(0) A menudo
(1) A veces
(2) No muy a menudo
(3) Rara vez D

TOTAL A:

TOTAL D:

Anexo IX

Escala de Catastrofismo ante el Dolor

(Pain Catastrophizing Scale; PCS)

Por favor, lea las frases que corresponden a lo que las personas hacen, sienten y piensan cuando sienten dolor. Piense si usted se identifica con ellas y señale en qué grado. Para ello marque una X en la fila correspondiente a cada pregunta y en la columna que contenga la respuesta más adecuada según la escala que aparece:

Esté seguro de que responde a todas las frases y de que tacha sólo una casilla en cada una de ellas. No hay respuestas correctas o incorrectas; sólo se evalúa lo que usted hace, piensa o siente.

	Nunca	Casi nunca	Pocas veces	A veces	Muchas veces	Casi siempre	Siempre
1 Creo que no puedo más							
2 El dolor es terrible y pienso que nunca me pondré mejor							
3 Creo que no puedo soportarlo más							
4 Pienso que no vale la pena vivir así							
5 El dolor es horrible y siento que me desborda							
6 Me paso el día preocupado de si acabará alguna vez el dolor							

11. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS